سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب



5 الكتاب الخامس



أورام الغدة الدرقية
بين التشخيص والمعالجة

الدكتور مصطفى محمد شوا

أورام الغدة الدرقية
بين التشخيص والمعالجة

إهداء

إلى سيدي

محمد بن عبد الله بن عبد المطلب

فخر العرب

رسول أمة الإسلام

خاتم الأنبياء والمرسلين

صلى الله عليه وعلى آله وصحبه وسلم


بسم الله الرحمن الرحيم



الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري

سورية - حلب - هاتف 2279696 21 00963 فاكس 2271005 21 00963
www.dr-chawa.com
E-mail: mchawa@scs-net.org

الناشر: شعاع للنشر والعلوم
حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2
تلفاكس : 2643545 (21) 00963
سورية ـ حلب ص.ب 7875
http://www.raypub.com

سلسلة أمراض الغدد الصم
والداء السكري والاستقلاب
الكتاب الخامس

أورام الغدة الدرقية
بين التشخيص والمعالجة

إعداد
الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم و الداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم و الداء السكري

مقدمة

إن من أجمل اللحظات التي يعيشها المرء تلك التي يحقق فيها أحلامه وأمانيه.

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري إحدى الأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في عالم الطب وكذلك فقر المكتبة العربية بالكتب والمراجع التي تبحث في هذا التخصص من الطب ولحاجتنا الماسة لمتابعة مئات الأبحاث التي تصدر سنوياً من مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

اسأل الله التوفيق والسداد

د. مصطفى محمد شوا

الباب الأول

الإمراضية العقدية

الفصل الأول

العقد الدرقية

1-1 مقدمة

- العقد الدرقية شائعة في البلدان التي صحَّح فيها العوز الغذائي من اليود، كالولايات المتحدة، حيث يمكن اكتشاف العقد الدرقية سريرياً لدى 4-7% من مجموع السكان العام. وتواترها أعلى بشكل واضح من البلدان التي يستمر فيها عوز يودي معتدل أو شديد، وهو مسؤول عن المرض الدرقي المستوطن.
- يزيد تواتر العقد تحت السريرية المثبتة بتصوير الدرق الإيكوغرافي بنسبة 50% لدى النساء بعمر 60 سنة أو أكثر. في بعض الدراسات على تشريح الجثث، كانت نسبة حدوث العقد الدرقية في الغدة الدرقية، التي تبدو طبيعية، أعلى بنسبة 50%.
- إن أغلب العقد الدرقية سليمة، ولكن لوحظت اختلافات كبيرة بين المجموعات السريرية والجراحية: أقل من 5% من العقد الدرقية السريرية سرطانات، ولكن في المجموعات الجراحية التي لم يختر فيها المرضى قبل التداخل الجراحي على أساس الفحص الخلوي، كانت هذه النسبة 8-20%. ومع ذلك فالوفيات الناتجة عن سرطان الدرق ضئيلة.
- في بلدان كإيطاليا، حيث يستمر وجود عوز معتدل باليود، تؤدي المعالجة الجراحية بدون اختيار جميع العقد الدرقية الإكلينيكية إلى إجراء الجراحة لعدة ملايين من المرضى.
- تؤدي جراحة هذه العقد إلى اختلاطات جراحية لدى نسبة معينة من المرضى، ولاسيما عند إجراء الجراحة بيد غير خبيرة، كما أن كلفة إجراء هذه الأعمال الجراحية مرتفعة.
- من المعروف أن نسبة ضئيلة من العقد الدرقية هي سرطانات، لذا فمن الضروري الاختيار الصارم قبل مباشرة هكذا جراحة.

- إن المشكلة الرئيسية التي تطرحها العقد الدرقية هي التمييز بين العقد الخبيثة والعقد السليمة. ويحل البزل الخلوي بالإبرة الدقيقة **F.N.A** جزءً كبيراً من هذه المشكلة خاصة عند إجراء هذا الفحص من قبل مختص خبير، حيث يسمح هذا الفحص بتمييز طبيعة العقدة بحساسية ونوعية كبيرتين، وقد سمح إجراؤه الاعتيادي بإنقاص عدد العقد الخاضعة للجراحة.
- حينما تكون جراحة هذه العقد الدرقية واجبة، يسمح **F.N.A** بتحديد نوع العمل الجراحي الواجب إجراؤه.

1-2 طبيعة العقد الدرقية

- يمثّل مصطلح العقد الدرقية التعبير السريري للعديد من الأمراض الدرقية. قد تكون مفردة أو متعددة، وقد تتوضع ضمن غدة طبيعية أو مفرطة التصنع.
- في الدراق متعدد العقيدات، يمكن أن تصبح إحدى العقيدات مسيطرة من ناحية الأبعاد والمميزات الوظيفية.
- إن العقيدات اللاورمية، أو العقيدات الكاذبة، شائعة في حالة فرط تنسج الدرق والتهاب الدرق تحت الحاد والتهاب الدرق المناعي الذاتي.
- يمثل الجدول **1-1** التصنيف السريري-النسيجي للعقيدات الدرقية.

1-2-1 العقيدات الدرقية اللا ورمية

- تضم العقيدات الدرقية اللاورمية الإمراضيات التالية:

1. بؤر فرط التنسج الدرقي التي يمكن أن تحدث عفوياً، أو بعد استئصال الدرق الجزئي.
2. حالات سوء التشكل (أو التصنع) الدرقي النادرة التي تتجلى بشكل فرط تنسج الفص المفرد، مما يحرض تشكل عقيدة درقية.
3. العقيدات اللاورمية المرتبطة بارتشاح لمفاوي، كما في حالة مرض هاشيموتو **Hashimoto** (التهاب الدرق المناعي الذاتي).

الجدول 1-1 : التصنيف السريري النسيجي للعقد الدرقية

- العقد اللا ورمية

  فرط التصنيع

  1. عفوية
  2. بعد استئصال الدرق الجزئي

  التهابي أو مناعي ذاتي

  1. التهاب الدرق الحاد
  2. التهاب الدرق تحت الحاد (جرثومي)
  3. التهاب الدرق المناعي الذاتي لهاشيمتو

- الأورام السلية

  غير وظيفية (العقدة الباردة)

  1. غدوم
  2. كيسه

  وظيفي (العقدة الحارة)

  1. غدوم

- الأورام الخبيثة

  من أصل درقي

  1. سرطان حليمي
  2. سرطان جريبي
  3. سرطان لا مصنع
  4. سرطان نخاعي

  لمفوما

  النقائل داخل الدرقية لورم آخر

4. العقيدات المشاهدة في الطور البدئي من التهاب الدرق تحت الحاد، وهي أورام حبيبية مرتبطة بالعملية الالتهابية. حيث يبدي البزل الخلوي F.N.A، في الحالتين الأخيرتين، مظاهر مميزة للعملية الالتهابية.

1-2-2 العقيدات السليمة والعقيدات الخبيثة

- يسمح التصوير الومضاني بتمييز العقيدات الوظيفية التي تسمى حارة، والتي تركز الواسم الشعاعي الفعال، وعن العقيدات اللاوظيفية التي تسمى باردة والتي تركز الواسم بشكل أقل من النسيج الدرقي الطبيعي المجاور.
- بحسب التوضع الجغرافي للمريض، تمثل العقيدات الحارة نسبة تصل حتى 20% من العقيدات الدرقية؛ وهي ذات تواتر أعلى في المناطق التي يستمر فيها نقص يود، وهي لدى النساء 3-4 أضعافها لدى الرجال، وخاصة بعد عمر 40 سنة. ومعظمها سليم.
- العقيدات الدرقية الباردة هي الأكثر شيوعاً، لأنها تمثل أكثر من 80% من العقيدات.
- يسمح الإيكوغرافي بالتميز بين 3 أنواع من العقيدات الدرقية:
  - العقيدات السائلة الصرفة (الكيسية)
  - العقيدات الصلبة
  - العقيدات المختلطة (مكون صلب مع مكون سائل)
- إن العقيدات السائلة الصرفة تكون سليمة بنسبة كبيرة بالتصوير بالايكوغرافي.
- تشكل العقيدات الخبيثة 10% تقريباً من بين العقيدات الصلبة أو المختلطة بالإيكوغرافي.
- عملياً لا توجد عقيدات خبيثة بين العقيدات الحارة ولا بين العقيدات الباردة السائلة الصرفة، فلا تشكل نسبة العقيدات الخبيثة إلا 5% من مجموع العام للعقيدات الدرقية.
- إن أكثر من ثلاثة أرباع العقيدات الخبيثة هي سرطانات درق متمايزة متطورة اعتباراً من خلايا جريبية (سرطان حليمي أو جريبي) ذات إنذار جيد على المدى الطويل غالباً.

الأنواع الأخرى للسرطانات الأندر

نميز منها:

1. السرطانات اللامصنعة التي تمثل نسبة 5-15% من سرطانات الدرق. تحدث لدى الأشخاص المعمرين، وهي ذات إنذار سيئ على المدى القصير.
2. سرطانات لب الدرق (CMT) التي تمثل 5-8% من السرطانات. وتتطور اعتباراً من الخلايا C المنتجة للكالسيتونين (CT)؛ إن 20-30% منها عائلية.
3. اللمفومات البدئية الدرقية أندر، تحدث عادة لدى النساء المسنات اللواتي لديهن سوابق التهاب درق مناعي ذاتي.

1-2-3 العقيدات الدقيقة

- هي عقيدات قطرها أقل من 1 سم. زاد من اكتشافها انتشار استخدام الإيكوغرافي للدرق.
- في أغلب الحالات، لهذه العقيدات الدقيقة تبعات سريرية، وهي لا تتطلب في غياب علامات الشك بالخباثة أي استقصاء أو معالجة. وبالتالي فإن النصيحة الاعتيادية هي المراقبة السريرية والإيكوغرافية بفواصل زمنية منتظمة.

1-3 استقصاء عقيدة درقية سريرية

- إن هدف الاستقصاءات هو من جهة الاختيارُ السريري للعقيدات التي يجب أن تخضع لجراحة، ومن جهة أخرى تمييزُ، من بينِ الآفات السليمة غير الخاضعة للجراحة، الغدومات (الوظيفية أو اللاوظيفية) والكيسات والعقيدات التي تحدث في سياق مرض درقي آخر. وبذلك نستطيع تقرير المعالجة الأنسب.
- من المهم في حالة الآفة الحميدة الكشف عما إذا كان يوجد انضغاط في الرغامى أو المريء أو وجود شلل معاود يحتاج المعالجة الجراحية.
- يعطي الجدول 1-2 قائمة الخصائص السريرية المترافقة بزيادة خطر السرطان.

1-3-1 السوابق الشخصية (العوامل المؤهبة الشخصية)

- إن سوابق التشعيع الخارجي على العنق في الطفولة هي العامل السببي الوحيد المعروف للسرطان الحليمي، حيث يجب الشك بكل عقيدة درقية تحدث لدى شخص مشعّع في طفولته.

- إن وجود سوابق عائلية لسرطان لب الدرق أو ورم القوائم يدعو إلى الشك بمرض من نفس النوع (تؤكد فرضية سرطان لب الدرق بمعايرة الكالسيتونين القاعدي).
- إن العقيدات الدرقية خبيثة في أغلب الأحيان لدى الذكور والمسنين الذين يزيد عمرهم على 60 سنة، ولدى الأطفال والمراهقين.

الجدول 2-1 : العوامل السريرية المواجهة لعقدة درقية ذات صفة خبيثة

السوابق المرضية

1. التشعيع الرقبي خلال الطفولة
2. السوابق العائلية لسرطان درقي نخاعي
3. العمر الأقل من 20 سنة والأكبر من 60 سنة
4. الجنس الذكر

العقدة الدرقية

1. ازدياد حجم العقدة وخاصة بعد العلاج بالليفوتروكسين
2. البنية الصلبة الغير منتظمة
3. التثبت على النسج المجاورة

العوامل الأخرى

1. ضخامات عقدية لمفاوية رقبية
2. عسر البلع
3. صوت أجش

- إن العقيدات الدرقية الباردة سرطانية أكثر بضعفين غالباً لدى الأطفال مما هي عليه لدى البالغين في غياب سوابق التشعيع الخارجي.
- سواء كانت العقيدة الدرقية مفردة أو كانت في دراق متعدد العقيدات، فإن ذلك لا يؤثر على احتمال سرطانيتها. بالمقابل، يشك بخباثتها عند زيادة حجمها بانتظام، ولاسيما أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين، أو عندما تترافق بأعراض انضغاط كالصوت الأجش أو عسر البلع.

- يجب دراسة الأمراض الدرقية المرافقة بعناية، لأنها معيار هام في تقدير خطر السرطان. في حال التهاب الدرق **Hashimoto**، إن العقيدات ذات الحجم الصغير والعقيدات الكاذبة المرتبطة بالمناعة الذاتية شائعة. وبالتالي يلعب الإيكوغرافي دوراً أساسياً في تمييزها. بالمقابل، يوجد أيضاً في هذا الداء (هاشيموتو) بشكل شائع لتطور ليمفوم درقي بدئي. وبالعكس، يترافق الخطر المرتفع لسرطان الدرق بوجود عقيدات باردة تكتشف في داء **Base Dow**.

1-3-2 الفحص السريري

- يقدر الجس عدد وحجم ومكونات العقيدة الدرقية وكذلك حجم الغدة الدرقية. ويبحث عن الآفات العقدية تحت الترقوية والوداجية-السباتية الشائعة في حالة السرطان الحليمي، ولاسيما لدى الأطفال.
- إن من الدلائل السريرية للشك بسرطان درقي هي وجود آفات عقدية قابلة للجس، أوقساوة، أوعدم انتظام العقيدة وتثبّتها على النسيج المجاور، وشلل الحبل الصوتي. ولكن لا أحد من هذه العناصر نوعي للخباثة.
- في دراسة ربطت العلامات السريرية للشك بالخباثة مع النمط النسيجي للعقيدة، اكتشفت عقيدة سليمة لدى **29%** من المرضى الذين لديهم آفات عقدية عنقية، ولدى **50%** من الذين لديهم عقيدة صلبة بالجس، و**29%** من المرضى الذين لديهم عقيدة ثابتة، ولدى **17%** من المرضى المصابين بشلل في الحبل الصوتي.
- يبحث الفحص العام عن علامات قصور أو فرط نشاط الدرق والبحث عن مضادات الاستطباب المحتملة للجراحة.

1-3-3 الفحوص المخبرية

- لا تسمح معايرة **TSH** والهرمونات الدرقية بتمييز العقيدة السليمة عن الخبيثة، ولكنها تقدر إنتاج الهرمونات من الدرق.
- تقترح قيمة **TSH** المنخفضة أو غير القابلة للكشف أن العقيدة حارة. وإن قصور الدرق شائع في حالة التهاب درق المناعي هاشيموتو **Hashimoto**.
- ينصح بمعايرة الأضداد الدرقية الذاتية (مضادات التيروغلوبولين **Tg** والبيروكسيداز) في التقويم الأولي للعقيدة الدرقية عند البحث عن التهاب الدرق المناعي الذاتي.

- بالمقابل، لا تأتي معايرة التيروغلوبولين، الذي تكون قيمته مرتفعة غالباً، بعناصر تفيد في تشخيص خباثة العقيدة الدرقية، وإن إجراءها لا يفيد.
- إن أهمية معايرة الثيروغلوبولين كواسم ورمي محدودة في المرضى الخاضعين للجراحة.
- وفق الدراسات التنبؤية، سمحت معايرة الكالسيتونين (CT) الاعتيادية لدى المرضى الحاملين لعقيدة درقية بالتشخيص قبل الجراحي لسرطان CMT بوثوقية أكبر من البزل الخلوي F.N.A ودون نتائج إيجابية كاذبة.

1-3-4 التصوير

- يجرى التصوير الومضاني للدرق مع التكنيسيوم 99m. لا يستخدم اليود الفعال (يود 131 أو يود 123) حالياً إلا في حالات خاصة. التصوير غير مفيد عادة في حال الورم دون السنتمتر أو العقدة الكيسية الصرفة.
- يسمح التصوير الومضاني بتقويم الفعالية الوظيفية للدرق والعقيدات، مما يسمح بتمييز العقيدات الباردة (غير المثبتة أو المثبتة بشكل ضعيف) عن العقيدات الحارة (المثبتة بإفراط).
- إن العقيدات الحارة سليمة غالباً. ومع ذلك فإن بعض العقيدات الدرقية مفرطة التثبيت بالتصوير الومضاني التيكنيسيوم 99m باردة بالتصوير الومضاني باليود الفعال حيث يجب استقصاؤها كبقية العقد الباردة الأخرى.
- إن أغلبية العقيدات الباردة سليمة، ولكن أغلب السرطانات تظهر فيها. لا يعطي التصوير الومضاني بـــ Tc99m أو اليود الفعال أي معلومات عن طبيعة العقيدة. ولم تجد الواسمات الأخرى الفعالة شعاعياً مثل التاليوم 201 أو MIBI مكاناً لها في استقصاء العقيدات الدرقية.
- يزداد استخدام الإيكوغرافي الدرقي مع مسبر 705 MH2 شيئاً فشيئاً كفحص في المقام الأول، حيث يسمح بتمييز العقيدات الدرقية الحقيقية عن الكاذبة في نطاق التهاب الدرق وبتحديد العدد الدقيق للعقيدات وتحديد الطبيعة الصلبة أو الكيسية أو المختلطة للعقيدات الدرقية.
- إن العقيدات الدرقية منخفضة الصدى أو الكثافة بالإيكوغرافي أكثر خباثة من العقيدات مفرطة الصدى أو الكثافة بالإيكوغرافي.
- كما يسمح الإيكوغرافي بفحص بقية البارانشيم الدرقي والسلاسل العقدية العنقية.

- عند وجود العقيدات العرطلة أو دراق ضخم متعدد العقيدات، يمكن إجراء الفحص الشعاعي للعنق للبحث عن انحراف الرغامى، عند ضرورة استقصاء المَنصف، يجرى استقصاء بالتصوير الطبقي المحوري.
- لا يفيد التصوير الطبقي المحوري أو بالرنين المغناطيسي للعقيدة الدرقية في تشخيص السلامة أو الخباثة.

1-3-5 الفحص الخلوي لنواتج البزل بالإبرة الرفيعة

- العناصر السابقة هي دلائل تخمينية فيما يخص طبيعة العقيدة، وإن الفحص الخلوي لنواتج البزل الخلوي بالإبرة الدقيقة F.N.A هو الوحيد الذي يزود بالعناصر التشخيصية.
- في الفرق المدَّربة والخبيرة، كانت نوعية وحساسية هذا الفحص 95% على الأقل.
- هذا الفحص هو الأوثق في تمييز العقيدات الخبيثة عن السليمة. مقارنة بالزمن الذي لم يكن يجرى فيه هذا الفحص.
- لاحظت الفرق التي تستخدم حالياً الفحص اعتيادياً لوضع الاستطباب الجراحي انخفاض عدد المرضى الخاضعين لجراحة العقيدة الدرقية بنسبة 35-75%، وزيادة في نسبة السرطانات حوالي 2-3%.
- يتم البزل الخلوي بواسطة إبرة دقيقة F.N.A، مع أو بدون الرشف بالمحقنة. لا يعطي البزل بالإبر الثخينة أي فائدة، ولكنه يزيد بالمقابل خطر الاختلاط الموضعي. يجب إجراء 2-4 خزعات في كل عقيدة، وفي أمكنة مختلفة قدر الإمكان، في المركز أو المحيط. تفرش بشكل صفائح مباشرة وتجفف في الهواء.
- هذه الطريقة بسيطة ومنخفضة التكلفة وجيدة التحمل ويمكن تكرارها في حال الضرورة.
- في حالة العقيدات الدرقية التي لا يمكن الوصول إليها بالجس، يساعد الإيكوغرافي في البزل. الاختلاطات نادرة، وهي أمهات دم موضعية أساساً.
- يعتبر البزل الخلوي غير قابل للتفسير عندما تكون نوعية وكمية الرشافة غير كافية. إن أحد المعايير المقترحة هو أن تحتوي الشريحة الزجاجية على 6-8 كداسات خلوية.
- من بين السلاسل الكبيرة، يعتبر 70% (من 35% إلى 90%) من الأنماط الخلوية سليمة و4% خبيثة (1%-10%) و10% (5%-23%) مشكوكاً بها (تتضمن التكاثرات الوعائية) و17% (15%-20%) غير قابلة للشرح.

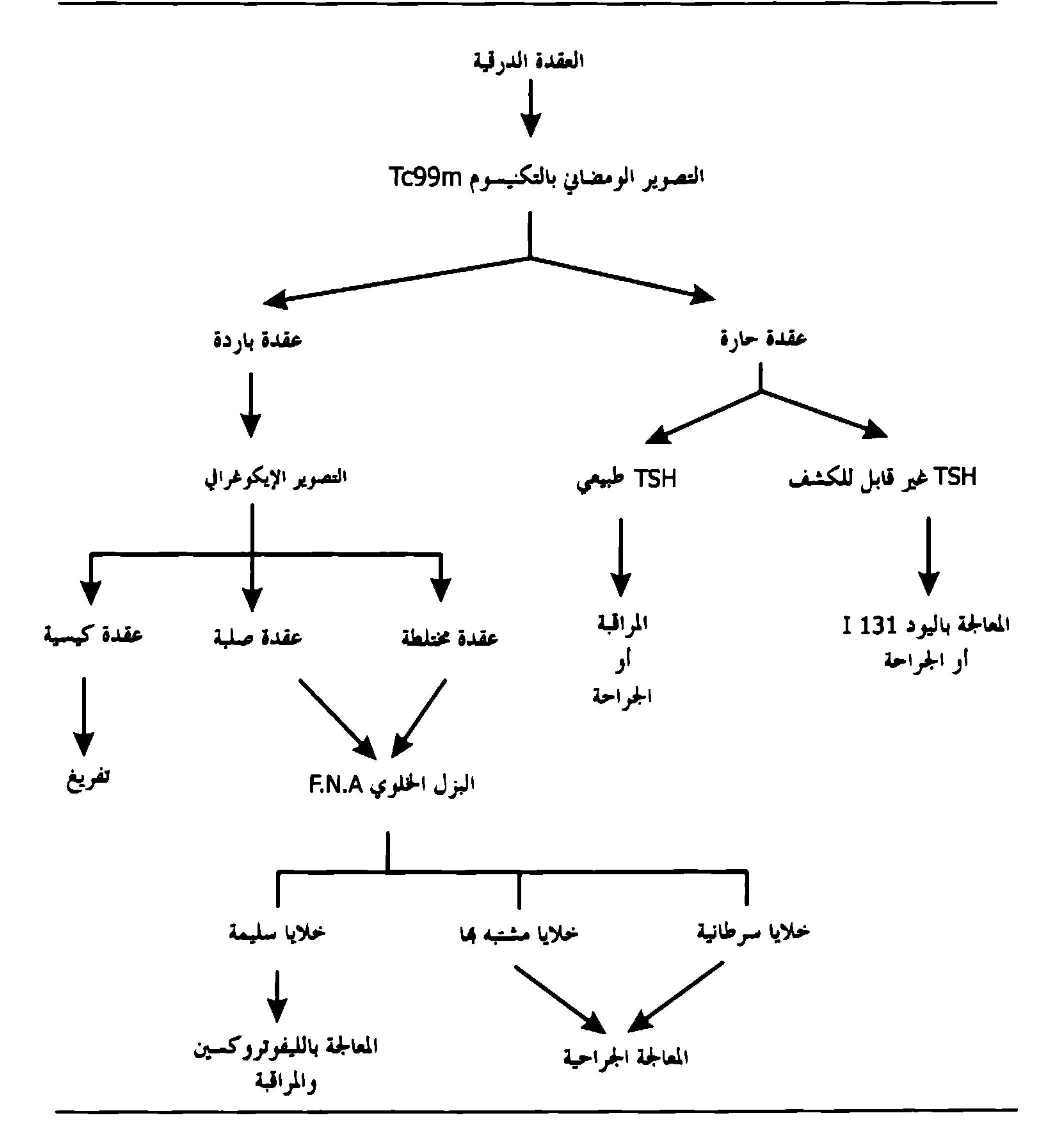
- عندما يمكن تفسير العنصر الخلوي، حيث يعتبر التشخيص الخلوي للسرطان الحليمي موثوقاً، مع إيجابية كاذبة وسلبية كاذبة ضئيلة.
- قد يكون تشخيص السرطان النخاعي (اللبي) واضحاً، ولكن مظهره النسيجي غير نموذجي أحياناً، ولذلك قد يفسر خطأ على أنه تكاثر خبيث أو جريبي أو حتى حليمي.
- يمكن وضع التشخيص بواسطة الفحص المناعي الخلوي الكيميائي مع أضداد الكالسيتونين، وبالمعايرة البلازمية للكالسيتونين.
- في حالة لمفوما الدرق، قد يصعب التشخيص الخلوي لأن الرشافة تتألف غالباً من خليط من الخلايا الوعائية والخلايا اللمفية، مما قد يشير إلى التهاب درق مناعي ذاتي. وقد يكون من الصعب تمييزه عن السرطان اللامصنع ذي الخلايا الكبيرة. لذا يستطب إجراء خزع جراحي في حال الشك بلمفوما أو سرطان راجع.
- إن المظاهر النسيجية الحميدة المشاهدة في حال العقيدات الغروانية أو التهاب الدرق مميَّزة غالباً.
- يبين الفحص الخلوي للعقيدات الكيسية وجود غروان ذي مادة متنخرة وبالعات وخلايا ظهارية نادرة؛ وهذه الآفات في أغلب الحالات حميدة، ولكن وجود سرطان متنخر جزئياً ممكن.
- توجد مشكلة خاصة، وهي مشكلة العقيدات التي يبين فيها الفحص الخلوي وجود خلايا وعائية أو أليفة للأصبغة الحمضية، حيث وُصفت معايير خلوية للشك بالسلامة أو الخباثة.
- لا يمكن إثبات الغزو الوعائي أو المحفظي بالفحص الخلوي.
- يجب إجراء المعالجة الجراحية للآفات المشكوك بها على أساس خواصها الخلوية أو التركيبية أو غناها الخلوي غير المعتاد. وبالفحص النسيجي يبدو 10-20% منها سرطانات.
- ينصح بعض المؤلفين بالاستئصال الجراحي لهذه العقيدات الدرقية، في حين لا يوصي الآخرون بذلك إلا عند الشك بهذه العقيدات الدرقية بالفحص السريري أو بالفحوص المتممة الأخرى.
- عند عدم إجراء الجراحة للعقيدة الدرقية المشكوك بها، يتابع المريض باهتمام ويكرر البزل الخلوي. وتستطب الجراحة عندما يزداد حجم العقيدة.
- يستطب البزل الخلوي في حالة الآفات الغدية العنقية، سواء عند اكتشاف العقيدة، أو عند وضع تشخيص السرطان.

- يمكن أن يرفق الفحص الخلوي لرشافة البزل الآفة الغدية مع معايرة التيروغلوبيولين (Tg) في سائل غسالة البزل الخلوي.
- ترتفع قيمة Tg في هذا السائل وتكون أعلى بشكل واضح من القيمة المصلية وذلك في حالة النقائل العقدية لسرطان درق متمايز.
- النتيجة : يجب إجراء البزل الخلوي لكل عقيدة درقية ويجرى بزل جميع العقيدات المسيطرة في حالة الدراق متعدد العقيدات. ويمكن إعادة إجراء البزل عند تعذر تفسير النتيجة، إما مباشرة أو لاحقاً إذا لم تجرَ الجراحة للعقيدة.
- يجب الإشارة إلى أن الفحص الخلوي لسرطان الدرق يتيح اختيار البروتوكول الجراحي المناسب.

1-3-6 البروتوكول التشخيصي

- يتم اختيار شكل البروتوكول التشخيصي المستخدم من قبل الأخصائيين في حالة العقيدة الدرقية السريرية. تعتمد الفحوص المنجزة على عادات كل فريق وإمكانية إجرائها.
- عملياً، تجرى معايرة TSH مع تقنية فائقة الحساسية ويجرى الإيكوغرافي والتصوير الومضاني للدرق، في المقام الأول.
- إذا كانت العقدة حارة بالتصوير الومضاني، يعتمد التصرف الواجب اتخاذه على العلامات السريرية أو المخبرية للتسمم الدرقي أو حجم العقيدة.
- إذا كانت العقدة باردة وكيسية صرفة، فإن للبزل الخلوي أهمية علاجية (تفريغ السائل) وتشخيصية بالفحص الخلوي للرشافة.
- نذكر أنه عندما يبين الإيكوغرافي الطبيعة الكيسية الصرفة للعقيدة، فمن غير المفيد إجراء التصوير الومضاني.
- عندما تكون العقيدة باردة وسليمة، أو كيسية جزئياً، يعتمد القرار العلاجي على نتائج البزل الخلوي F.N.A.
- يجري عادة تحديد قيمة الأضداد الدرقية والكالسيتونين والكالسيمية، ولكن ينصح إجراؤها في التقويم الأولي للمريض.

الصورة **1-1** : الاستقصاءات السريرية للعقد الدرقية بواسطة معايرة **TSHs** الفائق الحساسية، الإيكوغرافي، التصوير الومضاني بواسطة **TC99m** المطبق كأول إجراء



* عندما تكون العقدة الدرقية كيسية بالمطلق فإن التصوير بالإيكوغرافي هو الإجراء الأول الممارس وليس التصوير الومضاني الغير مفيد في هذه الحالة.

1-4 المعالجة

1-1-4 المعالجة الجراحية

- يسمح التقويم باختيار العقيدات الخبيثة والتي يشك بخباثتها من أجل إجراء الجراحة عليها. يمكن أن تستطب الجراحة في حالة الآفات الحميدة المفردة أو المترافقة بدراق متعدد العقيدات، عندما يكون حجمها هاماً أو عندما تحرض علامات أو أعراض انضغاط. أما العقيدات الأخرى فهي استطباب إما للمعالجة الطبية أو المراقبة البسيطة.
- يجرى استئصال الفص والبرزخ في حال العقيدة السليمة أحادية الجانبية، واستئصال الدرق تحت الكلي (الذي يترك 2-3 غ من النسيج الدرقي) عند الإصابة في الجانب المقابل.
- يبرر التواتر المرتفع للنكس العقيدي بعد استئصال الفص (20% من الحالات) وصفَ الليفوتيروكسين مدى الحياة، وذلك للحصول على قيمة TSH ضمن الحدود الطبيعية الدنيا، وعدم إنقاصها لقيم غير قابلة للكشف.

1-4-2 المعالجة الطبية

1-4-2-1 العقيدات الباردة السليمة الصلبة

- عند استبعاد الخباثة، توصف معالجة بالليفوتيروكسين (FT4) في العقيدة الباردة الصلبة السليمة، سواء كانت الوظيفة الدرقية طبيعية أو تتوضع في منطقة القصور الدرقي.
- إن قيمة TSH المثالية الواجب الحصول عليها في هذه الحالة غير محددة بوضوح: يفضل بعض الأطباء قيمة TSH حول 0.3μU/ml، وذلك جيد سريرياً، ويسمح بتجنب فرط الجرعة.
- ينصح الآخرون بقيمة TSH أقل أو تساوي 0.1μU/ml مما يجنب تحريض النمو بـ TSH؛ يمكن تجنب فرط الجرعة بقيمة طبيعية لـ T3 الحر.
- إن أساس هذه المعالجة هي تثبيط TSH الذي يحرض نمو الخلايا الدرقية الطبيعية والعقيدات الدرقية.
- بينت المعطيات الوبائية والسريرية أن عوز اليود، الذي يزيد إفراز TSH، يحرض بدايةً فرط تنسج الدرق ثم ظهور دراق متعدد العقيدات.
- يسمح الاختلاف الوظيفي والقيمة المتغيرة لانقسامات الخلايا الجريبية عند التحريض بـ TSH بشرح ظهور العقيدات في غياب الدراق.

- عندما تظهر عقيدة أو دراق حديثاً، تسمح المعالجة بالليفوتيروكسين بإخفاء العقيدات أو على الأقل إنقاص حجمها وكذلك بالنسبة لبقية الدرق. بالمقابل، نادراً ما تشفى العقيدات والدراق القديمان بهذه المعالجة، ولكن يحصل غالباً نقص هام في حجمها (أو ثباتها).
- يجب التفكير في الجوانب الأخرى للمعالجة بالتيروكسين، فمثلاً حتى تكون المعالجة فعالة يجب أن تستمر لعدة سنوات. لذلك تستطب هذه المعالجة لدى الشباب والبالغين الذين يقل عمرهم عن 40 سنة، وتوصف لدى الأكبر سناً بعد استبعاد مضادات الاستطباب ولاسيما القلبية.
- عند معالجة مريض معالج سابقاً بالليفوتيروكسين بتحمل جيد، يستمر في المعالجة حتى بعد سن 50، وذلك بإنقاص جرعة FT4 بشكل خفيف مع تقدم العمر.
- قبل بدء المعالجة بـــ FT4، يجب التأكد أنه لا يوجد انسمام درقي يمكن أن تؤدي هذه المعالجة إلى اشتداده، وأن قيمة TSH ليست منخفضة أو غير قابلة للكشف، وذلك شائع في حالة العقيدات الحارة.
- تتراوح جرعة FT4 بين 1.5 و2 ميكرو غرام/كغ/يوم. وتعطى بجرعة واحدة، صباحاً على الريق، أو قبل نصف ساعة من الفطور. تجرى المراقبة الهرمونية بعد 3 أشهر من بدء المعالجة، وذلك بمعايرة TSH وFT3.
- تسمح قيمة FT3 ضمن الحدود الطبيعية باستبعاد الانسمام الدرقي، وبالتالي فإن قيمة FT4 قريبة من الحدود العليا الطبيعية، وتحديدها غير مفيد.
- إذا كانت قيمة TSH أعلى من 0.3 ميكرو وحدة/مول. أو عند فرط الجرعة، تعدل الجرعة اليومية بمقدار 25 مكغ، وتجرى مراقبة هرمونية بعد ذلك بـــ 3 أشهر. وعند التمكن من تحديد الجرعة الكافية من FT4، تجرى هذه المراقبة المخبرية سنوياً.
- عندما يطور المريض المعالج انسماماً درقياً رغم أن المعالجة كانت متوازنة، يجب الشك بأن العقيدة الدرقية أصبحت مستقلة وذاتية، ويجب إيقاف المعالجة FT4.
- إن استطباب التداخل الجراحي هو زيادة حجم العقيدة خلال المعالجة بـــ FT4. الظاهرة ليست غريبة، ولكن يجب اعتبارها مصدر شك بالرغم من أنها لا تعتبر دليل خباثة.
- عند أخذ هذه الاحتياطات، فإن المعالجة بـــ FT4 مفيدة ودون خطر. تبين تجربتنا والتجارب الأخرى المنشورة أنه يلاحظ انخفاض هام في حجم العقيدة في 15-50% من الحالات (وذلك لا ينفي خباثة العقيدة، لأن حجم العقيدة ينخفض أثناء المعالجة) وأنه لا يزداد حجم العقيدات المتعددة أثناء المعالجة بـــ FT4.

- لا تلاحظ التأثيرات الجانبية على القلب والهيكل العظمي التي وصفها بعض المؤلفين، عند تجنب حدوث انسمام درقي ولو تحت السريري.

1-4-2-2 *العقيدة الحارة*

- إن تواتر السرطان ضعيف جداً في العقيدات الحارة التي تعتمد معالجتها على حجمها ووجود انسمام درقي؛ حيث تترافق أغلبية العقيدات الحارة بانسمام درقي، إما أن يكون بشكل تحت سريري (الاضطراب الوحيد هو وجود قيمة **TSH** منخفضة أو غير ممكنة الكشف)، أو سريري.
- عندما تكون قيمة **TSH** قابلة للكشف، يمكن أن ينخفض تثبيت **99mTc** أو اليود الفعال في مستوى النسيج الدرقي خارج العقدي.
- يمكن مراقبة العقيدات الحارة ذات الأبعاد الصغيرة أقل من (**3** سم) بدون انسمام درقي؛ حيث سيتطور **20-30%** من هذه العقيدات إلى انسمام درقي مستقبلاً، وذلك بزيادة حجم العقيدة الدرقية، ولكن قد يحصل ذلك بعد عقود من الزمن.
- يجب تجنب أي فرط حمل يودي، ولاسيما المرتبط باستخدام المواد الظليلة، لدى هؤلاء المرضى، لأنه قد يحرض حالة من الانسمام الدرقي.
- في حالة الانسمام الدرقي، حتى التحت السريري، يمكن إجراء **3** معالجات: اليود **131** أو الجراحة أو حقن الكحول.
- يشكل اليود **131** المعالجة الخيارية لأنه يسمح بالحصول على السواء الدرقي في جميع الحالات، وانخفاض الحجم، وحتى زوال العقيدة الدرقية، وتعتمد فعالية اليود **131** المعطى على حجم العقيدة وتتراوح الجرعة بين **185 et 740 MBq (5-20 mCi)** .
- تجرى الجراحة في حالة الانسمام الدرقي بعد أن تسمح المعالجة بالمضادات الدرقية الصنعية بالحصول على سواء درقي، وتستطب لدى المرضى الذين يرفضون المعالجة باليود **131**، وفي حالة العقيدة الدرقية كبيرة الحجم، والمتكيسة جزئياً، وتقوم على الاستئصال الكلي للفص.
- قد يظهر قصور درقي بعد المعالجة الجراحية، ويزداد تواتر القصور الدرقي أيضاً بعد المعالجة باليود **131**.
- حالياً، يوجد رأي علاجي ثالث اقترحه أطباء إيطاليون. يقوم على حقن الكحول في العقيدة بالطريق الجلدي، وهذا يحرض تنخر العقيدة الدرقية.

- هذه الطريقة فعالة ودون خطورة عندما يجريها طبيب خبير، ولكنها تحرض آلام عابرة، أحياناً شديدة، تستخدم في بعض المراكز في حالات خاصة جداً، ولاسيما في حال العقدة التي يقل قطرها عن 3 سم رغم أنه يمكن الوصول إليها بالجس لدى المرضى الذين يرفضون اليود 131 والجراحة.

1-4-2-3 معالجة الكيسات الدرقية

- يمكن تفريغ الكيسات الدرقية بواسطة البزل والرشف، ولكنها تنكس في أغلب الأحيان.
- المعالجة المثبطة بواسطة FT4 تنقص خطر النكس، ولاسيما عند إجراء البزل بعد عدة أشهر من المعالجة بـ FT4، ولكن يبقى خطر النكس مرتفعاً.
- توجد تقنية حديثة مهمة: حقن الكحول في الكيسات بعد تفريغها، وذلك يحرض تصلب العقيدة الدرقي، هذه التقنية فعالة وغير خطرة. وتستطب الجراحة في حالة النكس، ولاسيما عندما يكون الكيسة كبيرة الحجم.
- تأتي 3% تقريباً من الكيسات من خلايا غير جريبية إنما من جارات الدرق. ويشك بهذه الكيسات نظيرة الدرقية عندما يكون سائل البزل صافياً.
- يؤكد التشخيص بإثبات القيمة المرتفعة للهرمون نظير الدرق PTH والقيمة المنخفضة أو غير القابلة للكشف للتيروغلوبيولين Tg في السائل الكيسي؛ والكالسيمية طبيعية في أغلب الأحيان.
- غالباً ما تنكس الكيسات نظيرة الدرقية بعد التفريغ ولا تستجيب للمعالجة بـ FT4.

1-5 خاتمة

- يقوم تقييم العقيدة الدرقية بشكل أساسي على البزل الخلوي بالإبرة الدقيقة حيث يجب إجراؤها بشكل منهجي في حال العقيدة الدرقية التي تقيس أكبر 1 سم، ويجب تفسيرها من قبل مشرح خبير.
- يعتمد إجراء فحوص أخرى على عادة كل مختص وإمكانية إجراء ذلك الفحص.

الباب الثاني

المفاهيم
والقواعد الأساسية

الإمراضية الورمية

2-1 مقدمة

- يهدف الفحص التشريحي المرضي للورم الدرقي بشكل أساسي إلى:

1. وضع تشخيص خباثة أو سلامة الورم الدرقي. وذلك صعب أحياناً، حيث أن 5-10% من الأورام ذات البنية الجريبية غير مصنفة.
2. تمييز الأشكال الحليمية عن الأشكال الجريبية من بين السرطانات المتمايزة، وتحديد الخواص الإنذارية النسيجية.
3. تشخيص السرطانات اللامصنعة ذات الخلايا الكبيرة والسرطانات النخاعية (اللبية الدرقية والأورام النادرة.

- لذلك السبب يجب التذكير بتشريح الغدة الدرقية الطبيعية، لنتمكن من دراسة كل من الأورام السليمة والسرطانات المتمايزة ذات الأصل الجريبي.

2-2 تشريح الغدة الدرقية

2-2-1 في الحياة الجنينية

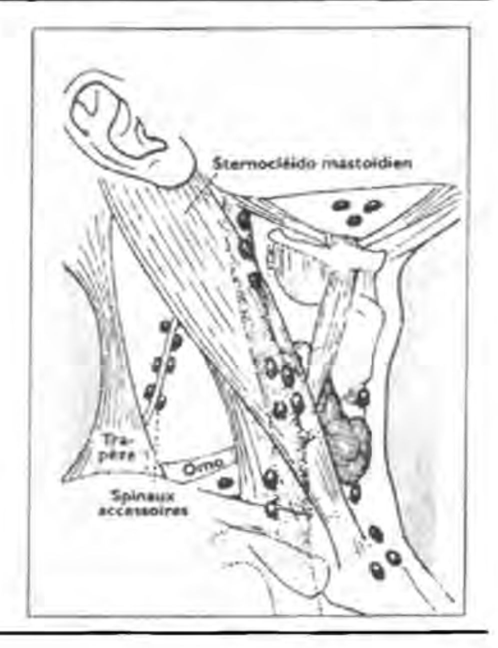
- ينتج الدرق الطبيعي من التحام البرعم المتوسط والبرعمين الجانبيين. ينشأ البرعم المتوسط من الثقبة Foramen Cecum للسان حتى المنطقة الأمامية للعنق مشكلاً القناة الدرقية اللسانية.
- ينحدر البرعم الجانبي من الجيوب القصبية الرابعة والخامسة، ويتضمن الجسم القصبي الذي يحوي الخلايا C نظيرة الجريبية.

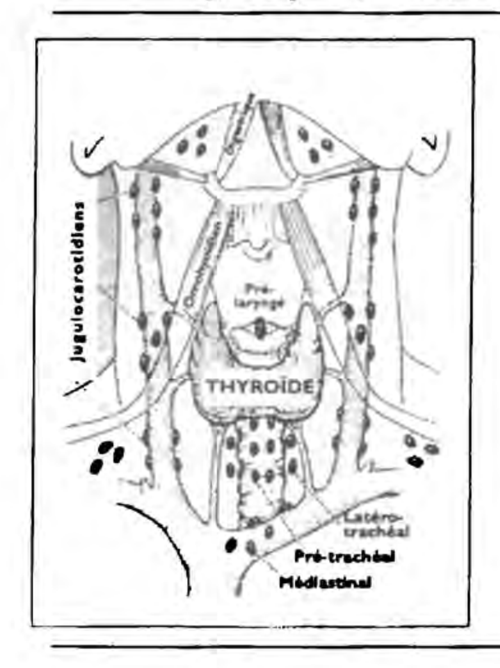
- إن شذوذات الهجرة خلال الحياة الجنينية نادرة: أكثرها شيوعاً هو بقاء النسيج الدرقي في مقره البدئي في قاعدة اللسان (الدرق اللساني).
- يشكل بقاء القناة الدرقية اللسانية على النسيج الدرقي مشكلة، لنشوء الكيسات الدرقية أو نادراً لسرطان درقي.
- إن التوضعات الأخرى الشاذة للنسيج الدرقي الهاجر نادرة جداً: حيث لوحظت في الرغامى، والحنجرة، والمنطقة خلف القصية، وفي النسيج الشحمي، وفي العضلات العنقية.
- يجب اعتبار وجود نسيج درقي في عقدة لمفية كنقيلة لسرطان درقي متمايز. ومع ذلك، نسبت بعض اندخالات النسيج الدرقي في النسيج اللمفاوي إلى شذوذات جنينية في الهجرة.

2-2-2 تشريح الغدة الدرقية الطبيعية

- تتألف الغدة الدرقية من فصين متحدين بواسطة البرزخ. تؤمن التوعية بواسطة الشرايين الدرقية العلوية والسفلية، ويحدث التزح اللمفاوي من جانب واحد، ويمكن اعتبار كل فص غدة قائمة بذاتها.
- إن الطرق الأساسية للتزح اللمفاوي هي السلاسل حول الرغامية والرغامية الجانبية، والجزء السفلي من السلسلة الوادجية-السباتية، والسلسلة العنقية المعترضة السطحية في المستوى فوق الترقوي.
- يتزح الجزء العلوي من الفص بواسطة السويقة الدرقية العليا نحو العقد تحت العضلة ذات البطنين، كما توجد مفاغرات لمفاوية بين الفصين عبر البرزخ.
- على المستوى المجهري، الوحدة البدئية هي الجريب، وهو فضاء مملوء بغروان ومحاط بطبقة واحدة من الخلايا الظهارية تحتوي نواها المستديرة على كروماتين متجانس حيث يتشكل الغروان من التيروغلوبيولين (Tg).
- يمكن الكشف عن وجود هذا البروتين Tg مع الأجسام المضادة للتيروغلوبولين على مستوى الأورام الدرقية المتمايزة بواسطة الطرق الكيميائية المناعية النسيجية.
- تتوضع الخلايا حول الجريبية (C) التي تنتج الكالسيتونين (CT) في قاعدة الجريبات، من الصعب التعرف عليها بالتلوين الاعتيادي، ويتم إثباتها بالكيمياء المناعية النسيجية مع أضداد CT.

الصورة 2-1: التشريح الوصفي للدرق (منظر أمامي وجانبي)





2-3 الأورام الحميدة ذات المنشأ الحويصلي

- الأورام الحميدة شائعة سريريا ويسمح الفحص التشريح المرضي بإظهار الغدومات الجريبية، وهي أورام حميدة، ذات محفظة ومفردة، والعقيدات وهي آفات محاطة بمحفظة ومتعددة تتشكل من خلايا غير فعالة متمايزة جيدا تحيط بحويصلات كبيرة ومملوءة بالغروان. هذا التميز في أغلب الأحيان يختلف بحسب المريض.
- للغدومات الجريبية مظاهر مجهرية متغيرة جدا حيث يمكن أن تتشكل من جريبات جيدة التمايز مشابهة إلى حد ما للجريبات الطبيعية، أو من صفوف أو كتل من الخلايا الجريبية مع جريبات مبعثرة أو حتى غياب الجريبات، كما توجد مناطق نزفية أو وذمية أو ليفية بشكل واضح في حالة العقدة كبيرة الحجم.
- إن المعيار الوحيد الذي يسمح باعتبار ورم جريبي سليما هو غياب الغزو الوعائي المحفظي، بسبب أهمية هذا الغزو حيث يبحث عنه في المقاطع المتعددة، ولاسيما في محيط الورم، وذلك لا يمكن إجراؤه بالفحص الخلوي.

- عندما لا يسمح الفحص النسيجي بتصنيف الورم بثقة كورم سليم أو خبيث، فإنه يصنف كورم مشكوك به.
- لقد اقترح تطور السرطان الجريبي اعتباراً من غدوم من قبل دراسات التنشؤ الورمي التجريبي لدى الجرذ: حيث البدء من الآفات البدئية حميدة، ثم تظهر آفات مختلطة حميدة وخبيثة، وأخيراً تظهر آفات خبيثة صرفة.
- الدلائل لدى الإنسان غير مباشرة: تحدث السرطانات الجريبية في عمر أكثر تقدماً من الغدومات؛ أما السرطانات الجريبية الدقيقة فنادرة، ولكن تشخيصها صعب بسبب حجمها الصغير.
- تتضمن الغدومات منطقة أو عدة مناطق ذات كثافة خلوية أشد، يمكن اعتبارها كمناطق تطور تنسيلي.
- تتضمن السرطانات الجريبية أحياناً مناطق تشير بمظهرها إلى غدوم جريبي.
- إن تواتر تطور سرطان جريبي اعتباراً من غدوم خاضع للنقاش، ولكنه ضعيف الاحتمال دائماً.

2-4 السرطانات المتمايزة ذات المنشأ الجريبي

- شخّص وجود شكلين نسيجين لسرطانات الدرق المتمايزة: السرطانات الحليمية والسرطانات الجريبية.
- يقوم تشخيص السرطان الحليمي على إثبات وجود نوى مميزة. يقوم تشخيص السرطان الحويصلي على إثبات التمايز الجربي، دون أي شذوذ نووي.

2-4-1 السرطان الحليمي الدرقي

2-4-1-1 الأشكال النسيجية الاعتيادية

- نميز عادة بين السرطانات الحليمية بحسب حجمها وموقعها: السرطانات الدقيقة، والسرطانات داخل الدرق، والسرطانات خارج الدرق.
- السرطانات الدقيقة **microcancers** : هي أورام ذات قطر يعادل أو يقل عن 1 سم (كانت تسمى سابقاً السرطانات المختفية **Occulte**)، وهي سرطانات حليمية تبدو بشكلها

المميز ولكن بحجم صغير، أو بشكل عقيدات متصلبة بعدة ملليمترات غير محاطة بمحفظة ترتشح خلال النسيج الدرقي المجاور.

الجدول 2-1 : تعريف وتصنيف الأورام الدرقية

أولاً: الأورام الظهارية

آ) الأورام السليمة:

الغدومات الجريبية: ورم سليم ذو محفظة مع جريبات متمايزة

ب) الأورام الخبيثة:

الأورام الحليمية: ورم خبيث ظهاري مع عدم تمايز الجريبات حيث أن الأنوية الخلوية مضطربة.

الأورام الجريبية: ورم ظهاري خبيث مع عدم تمايز جريبي لكن لا تترافق مع اضطرابات الأنوية الخلوية.

السرطانات اللا مصنعة: ورم ظهاري خبيث حيث معظم الخلايا غير متمايزة.

ثانياً: السرطانات النخاعية:

- أورام خبيثة تتطور على حساب الخلايا C

ثالثاً: الأورام الخبيثة الأخرى:

1. اللموفا الخبيثة: ورم خبيث إيجابي لأضداد الخلايا البيضاء المشتركة

2. الساركوما

رابعاً: النقائل داخل الغدة الدرقية:

- الهيئة والبنية النسيجية تتعلق بالورم البدئي الأصلي.

- توجد السرطانات الدقيقة في 5-35% من دراسات تشريح الجثث بحسب منشأ الأشخاص وحسب التقنيات المستخدمة للبحث عنها. وهي نادرة لدى الأطفال.
- لقد ازداد حالياً عدد السرطانات الدقيقة الخاضعة للجراحة بسبب تحسن تقنيات التشخيص، إنذارها جيد.

- تمثل الأشكال النسيجية الاعتيادية للسرطانات الحليمية حوالي **70%** من الحالات المكتشفة سريرياً، وهي أورام ذات مكونات محددة، غير محاطة بمحفظة كلياً أو جزئياً.
- بعض السرطانات متنخرة جزئياً، وقد تتظاهر نادراً بشكل كيسات درقية.
- يجب الإشارة إلى أن السرطانات الحليمية المتعددة البؤرة غالباً ما تكون في مستوى الفص الدرقي وهي ثنائية الجانب مع تواتر متغير جداً بحسب الدراسات: من **20%** إلى **80%**.
- على المستوى المجهري تحتوي السرطانات الحليمية على حليمات ذات توزع بؤري أو منتشرة وتتشكل كل حليمة من محور ضام- جريبي محاط بخلايا ذات نواة بمظهر خاص.
- إن وجود حليمات حقيقية أمر مميز للسرطان الحليمي، ويجب تمييز هذه الحليمات عن المظاهر الحليمية الكاذبة والحليمات الضخمة المشاهدة في داء **Base-Dow** أو العقيدة الحميدة أو الدراق مع قصور درق.
- تترافق مظاهر بنيوية أخرى مع الحليمات، كالجريبات الحاوية على الغروان أو المظاهر التربيقية أو الفصيصية ويمكن مشاهدة حوادث للحؤول النسيجي وكذلك الكريات الكلسية (أو الأجسام الرملية)، الناتجة عن تخزين الكالسيوم في سدى الغدة الدرقية **stroma**، في **40-50%** من هذه الأورام. وهي ميزة للسرطان الحليمي، وتتوضع في مستوى محور الحليمات أو مستوى السدى الورمي الدرقي.
- إن تصلب السرطانات الحليمية مميز آخر أيضاً؛ ويتوضع في مستوى النسيج الورمي أو محيطه.
- إن هذه المميزات البنيوية ليست ثابتة، وغيابها لا يلغي تشخيص السرطان الحليمي. بالمقابل، إن الأنوية مميزة مهما كانت بنية الورم ويوضع تشخيص الورم الحليمي على أساس المظهر المميز للنواة.
- تكون النوى أكبر حجماً من نوى الخلايا الدرقية الطبيعية، وتميل إلى التراكب، شاحبة وزجاجية خشنة في مركزها (علامة الزجاج المخشن) مع غشاء نووي داعم؛ محيطها متعرج وقد يظهر مشقوقاً (علامة حبات القهوة) أو كبير الحجم ومستديراً وسيئ التحديد، ويوافق انغماد هيولي داخل النواة.
- تتوزع الخلايا اللمفاوية في محيط الورم بشكل مشابه لما نشاهده في التهاب الدرق المناعي.
- إن الغزو العقدي شائع ومبكر ويحدث من الجوار الأقرب فالأقرب، اعتباراً من العقد حول الدرقية باتجاه العقد الأبعد. إن غزو السلسلة الراجعة هو الأكثر شيوعاً.

- إن التكاثر اللمفاوي داخل الدرق مسؤول جزئياً عن تعدد البؤر الورمية في الدرق.
- إن الغزو الوعائي هو الأندر، وتشاهد النقائل البعيدة في 5-7% من السرطانات الحليمية، وتتوضع بشكل رئيسي في مستوى الرئتين وكذلك الهيكل العظمي.

2-4-1-2 متغيرات السرطان الحليمي الدرقي

- تشاهد الخصائص السابقة في أغلب السرطانات الحليمية ومع ذلك فإن 15-20% من السرطانات الحليمية لها مظاهر نسيجية أقل نمطية، وتصنف كسرطانات حليمية بسبب خصائصها النووية.
- إن المتغير الجريبي هو ورم محاط بمحفظة كثيفة، يتشكل فقط من حويصلات حاوية على الغروان. وإن وجود الكريات الكلسية والارتشاحات اللمفاوية فيه أمر شائع.
- يمكن إثبات وجود حليمات في النقائل العقدية في بعض الأشكال المنتشرة مثل النقائل الرئوية الشائعة، ولكنها تستجيب عادة بشكل جيد للمعالجة. إنذارها مشابه للأشكال التقليدية.
- يحدث هذا الشكل النسيجي السابق لدى الشباب، ويمثل على سبيل المثال 20% من السرطانات الحليمية الحادثة في بيلاروسيا منذ حادثة تشيرنوبل.
- الأشكال المتصلبة المنتشرة نادرة وتشاهد بشكل رئيسي لدى الأطفال واليافعين حيث تتمثل بزيادة منتشرة في حجم الجسم الدرقي، الذي يستبدل بفصيه نسيجاً ورمياً قاسياً.
- تتميز هذه السرطانات مجهرياً ببؤرها المتعددة وترافق الحليمات بحؤولات وتليف كثيف وكريات كلسية غزيرة وارتشاح لمفاوي شديد كثير الحدوث.
- توجد نقائل عقيدية بدئية عملياً في جميع الحالات، والنقائل البعيدة شائعة، والإنذار أسوأ بقليل من السرطان الحليمي التقليدي، ولكن الاستجابة للمعالجة غالباً جيدة.
- الأشكال ذات الخلايا العالية أو الأسطوانية كبيرة الحجم بشكل عام، وتغزو النسج حول الدرقية، وتتألف من حليمات محاطة بخلايا ارتفاعها ضِعْفُ عرضها على الأقل وسيتوبلازماها حبيبية أليفة للإيوزين.
- الغزو الوعائي وخارج الدرقي شائع ويحدث هذا الشكل لدى المسنين. وإنذارها أسوأ من الأشكال التقليدية.

- الأشكال المغلفة (المحاطة بمحفظة) هي أورام ذات محفظة مشابهة لمحفظة الغدومات. ولكن هذه المحفظة مغزوة غالباً، وتبدي بالمجهر نفس مظاهر السرطان الحليمي التقليدي. ويمثل هذا الشكل 8-13% من الحالات، وإنذاره جيد.
- غالباً ما تكون الأورام غير مغلفة لدى الأطفال الصغار وهي هجومية وتبدي أشكالاً صلبة مع بنية تربيقية تحتوي على كريات كلسية، ونادراً على حليمات.
- تملك للسرطانات الحليمية الدرقية لدى الأشخاص المصابين بداء السلسيلات القولونية plypose colique مظاهر خاصة: ونلاحظ شيوع تعدد المراكز الورمية، وتشارك المظاهر الحليمية التقليدية مع مناطق متصلبة ومناطق ذات خلايا متطاولة.

2-4-2 السرطان الجريبي الدرقي

2-4-2-1 الأشكال النسيجية الاعتيادية

- على عكس السرطانات الحليمية، يظهر السرطان الجريبي عادة بشكل عقيدة درقية مفردة، محاطة بمحفظة جزئياً أو كلياً.
- ميزت منظمة الصحة العالمية شكلين، وذلك بحسب درجة غزو الأوعية والمحفظة:
  1. الأشكال ذات الغزو الأصغري.
  2. الأشكال ذات الغزو الشديد.
- لهذا التصنيف قيمة إنذار عالية، بما أن الإنذار يسوء مع أهمية الغزو الوعائي، لا يبدو أن للغزو المحفظي أي تأثير إنذاري هام.
- تمثل السرطانات ذات الغزو الأصغري أكثر من 50% من السرطانات الجريبية.
- إن تشخيص الخباثة صعب: وهو يقوم على إثبات الغزو الوعائي أو ارتشاح المحفظة بالخلايا الورمية، ويجب إجراء مقاطع متعددة تتضمن المحيط الورمي لاستبعاد أو تأكيد الغزو.
- لا يمكن إثبات الغزو الوعائي أو المحفظي بالبزل الخلوي بالإبرة الدقيقة.
- نلح أن تشخيص الخباثة صعب غالباً، ويبقى غير أكيد في العديد من الحالات.
- بالنسبة للسرطانات الغازية، فإن تشخيص الخباثة أسهل بسبب الغزو الكبير الوعائي أو الدرقي أو خارج الدرقي. وتكون المحفظة عند وجودها مرتشحة ومدمرة من قبل الورم في العديد من الأماكن.

- من وجهة نظر مجهرية، فإن درجة التمايز مختلفة من ورم إلى آخر، حتى في داخل نفس الورم.
- تكون المورفولوجية متغيرة، حيث يمكن أن تكون متمايزة جيداً تتألف من جريبات ذات طول متغير مملوءة بالغروان أو تكون قليلة التمايز تتكون من جريبات دقيقة الحجم ذات بنية صلبة أو ذات بنية تربيقية فقيرة بالمادة الغروانية ولا نجد المظهر النووي المميز للسرطان الحليمي.
- تترافق المظاهر القليلة التمايز بإنذار سيئ جداً.
- من الضروري حقيقةً من وجهة نظر إنذارية أن نأخذ في الحسبان درجة الغزو والتمايز، حيث توجد علاقة بشكل أو بآخر بين هذين المعيارين.
- يغزو السرطان الجريبي الأوعية الدموية ونادراً الأوعية اللمفية. يحدث الانتشار النقائلي بالطريق الدموي إلى الرئتين والعظم ونادراً إلى الدماغ.
- النقائل في حالة الأشكال المترافقة بغزو شديد أكثر شيوعاً منه في حالة الأشكال ذات الغزو الضئيل.
- النقائل في الحالات ذات البنية النسيجية قليلة التمايز أكثر شيوعاً منها في حالة البنية النسيجية جيدة التمايز.
- تسمح الكيمياء النسيجية المناعية مع وجود أضداد التيروغلوبيولين الإيجابية بتأكيد المنشأ الدرقي لنقيلة ذات مظهر جريبي.

2-4-2-2 *متغيرات السرطان الجريبي*

- إن السرطانات ذات الخلايا الواضحة نادرة، حيث خواصها البنيوية والسريرية مماثلة للسرطانات الجريبية.
- الخلايا واضحة بسبب وجود جريبات داخل السيتوبلازما أو تراكم الشحوم أو الغليكوجين داخل الخلية.
- يجب تمييز هذه الأورام بواسطة الكيمياء المناعية النسيجية مع إيجابية أضداد التيروغلوبولين Tg عن النقائل داخل الدرقية لسرطان الكلية والأورام نظيرة الدرقية.

- تتشكل السرطانات ذات الخلايا الأليفة للتلوين الحامضي (أو خلايا **Hürthle**) من خلايا ذات منشأ جريبي ذات حجم كبير وسيتوبلازما غزيرة حبيبية أو أليفة للإيوزين مع نوى كبيرة ونوية ناتئة.
- يرتبط المظهر الحبيبي للسيتوبلازما بغزارة المتقدرات. يجب أن نتذكر بأن الخلايا الأليفة للحمض يمكن أن تكون موجودة في السرطانات الحليمية، وآفات الدرق الحميدة، كالدراق العقيدي، وداء **Basedow**، والتهاب الدرق المناعي الذاتي، والعقيدة الحميدة المفردة.
- يقوم تشخيص الخباثة على إثبات الغزو الوعائي أو المحفظي.
- يبدو السرطان ذو الخلايا الأليفة للحمض مجهرياً كعقيدة درقية مفردة، مغلفة جزئياً أو كلياً، يميل لغزو النسج خارج الدرقية والإنذار في بعض الدراسات أسوأ من السرطانات الجريبية الأخرى.
- السرطانات الجزيرية **Cancers Insulaire** نادرة. وهي سرطانات جريبية قليلة التمايز وغازية، لها مظهر مندمج. ولكن نلاحظ غالباً تمايز إلى جريبات ذات حجم صغير مع القليل من الغروان، الخلايا ذات رتابة واحدة. وهي أكثف وأصغر من السرطانات الجريبية الأخرى.
- يذكرنا ما سبق بالأورام الكارسينوئيدية حيث النقائل شائعة، عقدية مجاورة أو بعيدة والإنذار سيئ.

2-5 الأورام الأخرى

1. السرطانات اللامصنعة: التي تمثل وفق الدراسات بين **5%** و**15%** تقريباً من جميع سرطانات الدرق. وهي إحدى السرطانات البشرية الأكثر عدوانية.
2. السرطانات اللبية (النخاعية) التي تتطور اعتباراً من الخلايا **C**.
3. الأورام النادرة، سواء كانت لمفومات بدئية أو أوراماً نادرة متعددة المنشأ.

2-6 خاتمة

- يسمح الفحص النسيجي بتشخيص السرطان الحليمي بموثوقية عالية. كما لا يطرح تشخيص السرطان الجريبي الغازي بشكل عام أي مشكلة.

- بالمقابل، يبقى تشخيص السرطان الجريبي ذي الغزو الأصغري غير مؤكد غالباً: قد يكون تشخيص الغزو الوعائي أو المحفظي صعب، ومن المستحيل أحياناً تمييزه عن الغدوم.
- لا يخضع التميز بين السرطانات ذات الغزو الأصغري والسرطانات الغازية لمعايير معروفة جيداً، فلم تؤخذ درجة تمايز السرطانات الحويصلية في الحسبان في التصنيف الأخير لـــ OMS، على الرغم من أن العديد من الدراسات أظهرت تأثيره الإنذاري.

الوبائيــــة

3-1 مقدمة

- إن وبائية سرطانية الدرق ضئيلة، لأن العقد الدرقية شائعة وخباثتها ضعيفة (حوالي 3-4%). كما أنه قد يكون من الصعب تشخيص خباثة بعض العقيدات.
- إن إنذار سرطان الدرق المتمايز جيد بشكل عام، حيث نسبة البقاء على قيد الحياة أعلى من 85%.

3-2 الوبائية الوصفية

- تقدم الوبائية الوصفية قيم نسبة الحدوث والوفاة، مع تغيراتها الناتجة عن المعايير المختلفة المرتبطة بطبيعة الورم والشخص والمكان الجغرافي ومدة المراقبة.

3-2-1 نسبة الحدوث

- تتراوح النسبة السنوية لحدوث سرطان الدرق من أجل 100000 شخص وفق السجلات بين 1.2-2.6 لدى الرجال و2-3.8 لدى النساء. وتتغير هذه النسبة بشكل كبير من بلد إلى آخر.
- النسبة مرتفعة بشكل خاص في بعض الأماكن، مثل إيسلندا وهاواي حيث تزيد على ضعفي القيمة الطبيعية في بلدان أوروبا الشمالية وكندا والولايات المتحدة. ومع ذلك، تفسر النسبة المرتفعة للمعالجة في هذه البلدان الاستقصاء الأفضل لأورام الدرق وتسجيلها الأكثر شمولية.

3-2-2 الوفاة

- تتراوح نسبة الوفاة السنوية الناتجة عن سرطان الدرق من أجل **100000** شخص وفق الدراسات بين **1.2-0.2** لدى الرجال وبين **2.8-0.4** لدى النساء.
- في أغلب البلدان، نسبة الوفاة الناتجة عن سرطان الدرق لدى النساء أكبر بضعفين منها لدى الرجال. وفي جميع السجلات، نسبة الوفاة أقل بشكل واضح من نسبة الحدوث، تمثل أقل من **1%** من وفيات السرطان.

3-2-3 سرطانات الدرق الدقيقة Microcancers

- نذكر بأن سرطانات الدرق الدقيقة لها قطر يساوي أو يقل عن **1** سم. وهي أكثر شيوعاً بكثير من السرطانات السريرية.
- إن أغلبية السرطانات ذات بنية نسيجية حليمية تشكل عقداً متصلبة ملليمترية نسبة حدوثها متشابهة لدى الرجال والنساء. وهي نادرة لدى الأطفال، ولكنها لدى البالغ متماثلة في كلا الجنسين في دراسات تشريح الجثث.
- تقترح هذه المعطيات أن السرطانات الدقيقة الحليمية تظهر لدى الشباب. وأن أغلبها يتراجع أو لا يتطور لسرطان سريري.

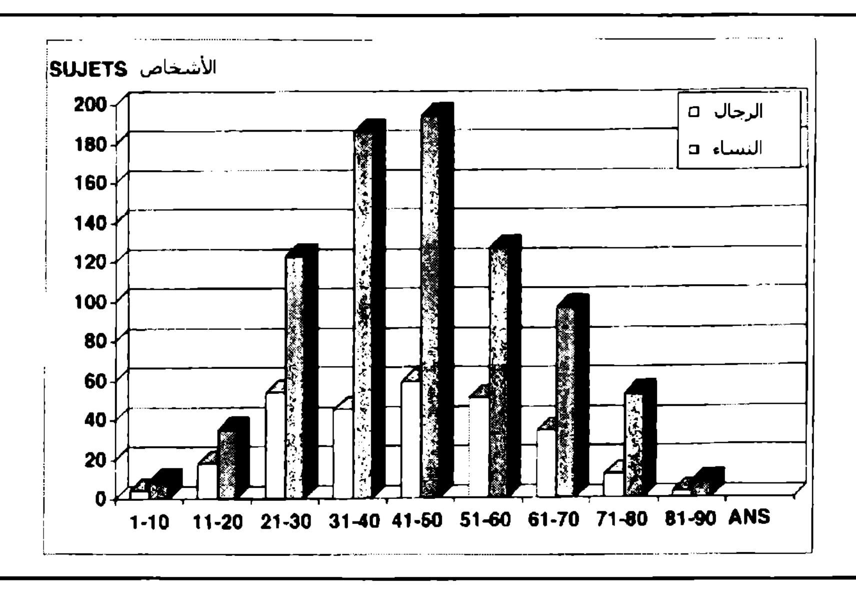
3-2-4 الاختلافات الإثنية (العرقية)

- تسمح دراسة نسبة حدوث سرطان الدرق تبعاً للاختلافات الإثنية بدراسة الدور المتعاقب للعوامل الجينية وعوامل البيئة ودورهما المشترك.
- إن نسبة حدوث سرطان الدرق في هاواي هي من بين الأكثر ارتفاعاً في العالم، وهي شائعة بشكل خاص لدى الرجال ذوي الأصل الصيني ولدى النساء ذات الأصل الفلبيني.
- إن سرطان الدرق في الولايات المتحدة أكثر شيوعاً لدى الرجال والنساء ذوي الأصل القوقازي منه لدى السود والبرتغاليين وذوي الأصل الإسباني.
- نستخلص من ذلك أن الاختلافات ربما تكون مرتبطة بعوامل البيئة، وبشكل خاص مع العادات الغذائية.

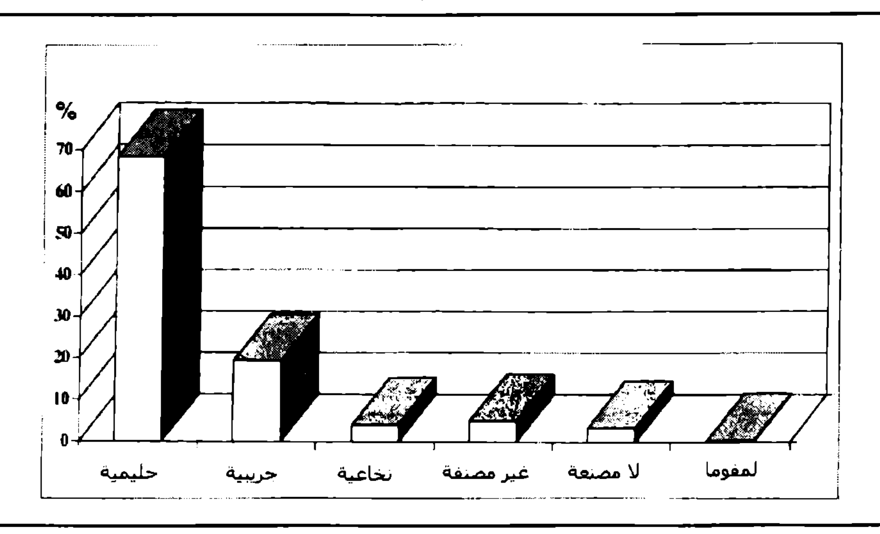
3-2-5 مميزات سرطان الدرق

- سمحت الوبائية بتحديد تأثير جنس وعمر الأشخاص على نسبة حدوث سرطان الدرق. نستطيع أن نلاحظ أن:
  - سرطان الدرق أكثر شيوعاً لدى النساء بـ 2-4 أضعاف منه لدى الرجال؛ بالمقابل، العقيدات الدرقية أكثر سرطانية غالباً لدى الرجال منها لدى النساء.
  - سرطان الدرق نادر لدى الأطفال الذين يقل عمرهم عن 16 سنة، حيث تتراوح نسبة الحدوث السنوية بين 0.02 و0.3 لكل 100000 طفل، وهو نادر قبل عمر 10 سنوات، تزداد نسبة الحدوث لدى البالغ مع العمر، يتراوح العمر الوسطي للتشخيص بين 45 و50 سنة في أغلب الدراسات. إذا كانت العقد الدرقية نادرة لدى الأطفال والمراهقين، فإن قيم الخباثة أكثر ارتفاعاً لديهم من البالغين.
- نشير أيضاً إلى أن قيمة خباثة هذه العقيدات أكثر ارتفاعاً بعد سن 60.
- ترتبط عودة ظهور الأشكال النسيجية بوارد اليود الغذائي. تمثل السرطانات المتمايزة الحليمية والجريبية في المناطق التي يكون فيها الوارد طبيعي أكثر من 85% من سرطانات الدرق، حيث السرطانات الحليمية هي الأكثر شيوعاً (60-80%).
- إن 50% على الأقل من السرطانات الحويصلية هي سرطانات ذات غزو أصغري، تمثل الأشكال النسيجية الأخرى 10-15% من مجموع سرطانات الدرق.
- إن النسبة المئوية للسرطان الحليمي أصغرية في المناطق التي يوجد فيها عوز غذائي باليود؛ في حين أن نسبة حدوث السرطانات الجريبية واللامصنعة أكبر.
- العمر الوسطي للتشخيص قريب من 40 سنة بالنسبة للسرطانات الحليمية، ومن خمسين سنة أو أكثر بالنسبة للسرطانات الحويصلية، و70 سنة بالنسبة للسرطانات الراجعة.

الصورة **3-1** : تعداد السرطانات الدرقية بالعلاقة مع العمر والجنس بحسب دراسات بمعهد الغدد الصم لجامعة **pise** الإيطالية



الصورة **3-2** : تناسب مختلف سرطانات الدرق بحسب البنية النسيجية بحسب دراسات بمعهد الغدد الصم لجامعة **pise** الإيطالية



3-2-6 تطور نسبة الحدوث والوفاة مع الزمن

- لوحظ زيادة واضحة في نسبة حدوث سرطان الدرق المتمايز في العديد من السجلات.
- هذه الزيادة في جميع الأنماط النسيجية للسرطانات المتمايزة وجميع أعمار الحدوث. ويتماشى ذلك مع نقص الحجم الوسطي للأورام الدرقية وتواتر الآفات الغدية العنقية التي يمكن جسها والنقائل البعيدة.
- إن الزيادة الواضحة في نسبة الحدوث ربما تكون مرتبطة مع الاستقصاء الفعال والباكر لهذه الأورام التي قد تبقى مجهولة لسنوات بسبب التراخي السريري.
- إن الموت الناتج عن سرطان الدرق انخفض في أغلب السجلات. يرتبط هذا الانخفاض بتحسن الوارد من اليود الغذائي، مما يؤدي لانخفاض النسبة المئوية للسرطانات الجريبية واللامصنعة، وزيادة النسبة المئوية للأشكال الحليمية، وهي ذات إنذار أفضل، كما يرتبط هذا التحسن بالتشخيص المبكر وتقدم تقنيات المعالجة والمراقبة.

3-3 عوامل خطورة سرطان الدرق

- إن العوامل الرئيسية للخطورة في سرطان الدرق والتي أثبتتها الدراسات الوبائية هي التالية:
  - أ) سوابق التشعيع.
  - ب) السوابق العائلية.
  - ج) السوابق الشخصية للداء الدرقي.
  - د) العوامل الهرمونية والتوالد.
  - ه) وارد اليود الغذائي.
  - و) عوامل أخرى مرتبطة بالتغذية والبيئة.
- يجب الإشارة أن سوابق التشعيع الخارجي للعنق في الطفولة هي العوامل الخارجية الوحيدة ذات المسؤولية الواضحة في حدوث سرطان الدرق.

3-3-1 السوابق العائلية

- تترافق بعض الأمراض العائلية النادرة بنسبة حدوث مرتفعة للعقيدات الدرقية وسرطان الدرق ولاسيما الحليمي.

- في الأشخاص المصابين بتناذر **Gradner** أو داء السليلات الكولونية خطر تطور سرطان حليمي يزيد بـــ **100** ضعف عن السكان العاديين.
- تحدث السرطانات الحليمية بشكل أساسي لدى النساء اللواتي يزيد عمرهن عن **35** سنة ولهن مظهر نسيجي مميز: تعدد المركزية شائع، وتضم هذه السرطانات مظاهر تقليدية للسرطان الحليمي، مناطق صلبة ذات خلايا متطاولة. بالمقابل، فإن داء السليلات القولوني نادر لدى الأشخاص المصابين بسرطان الدرق.
- للأشخاص المصابين بداء **Cowden** (داء ينتقل صبغي-جسدي مسيطر يتميز بحدوث أورام عابية **Hamartomes** متعددة)، خطر عالي في تطور سرطان درق حليمي، ولكنه داء نادر.
- يلاحظ باستجواب المرضى وجود قرابة، لدى **3%** من المصابين بسرطان الدرق، (آباء، أطفال، أخوة، أخوات) مصابة بسرطان الدرق. لا تحتوي أغلب العائلات التي تم التعرف عليها إلا على شخصين مصابين بسرطان درقي، ونادراً ما يكون فوق ثلاثة؛ يمكن أن يكون أقرباء آخرون مصابون بآفات درقية حميدة.
- استخدم سجل **Utah** للسكان من أجل دراسة حدوث السرطان لدى القرابات من الدرجة الأولى بالنسبة للأشخاص المصابين بالسرطان. من بين **28** نوع سرطان مدروساً، كان الخطر العائلي للسرطان المتمايز الدرقي هو الأكثر ارتفاعاً.
- اقترحت دراسة العائلات أن الانتقال يتم بطريقة صبغي جسدي مسيطر مع اختراق غير كامل. قد يكون هذا الاستعداد المسبق مرتبط بمورثة شائعة لدى السكان العاديين، ولكنه ذو اختراقية ضعيفة.
- يجري حالياً تحديد مكان الجينات المحتملة والمسؤولة عن الاستعداد المسبق في الأشكال العائلية، وذلك بواسطة مسابر **Micro Satellites** موزعة على جميع أجزاء الصبغي.
- تقترح دراسة الأشخاص الذين تلقوا تشعيعاً عنقياً في الطفولة وجود استعداد جيني معين لتطوير ورم درقي بعد التشعيع.

2-3-3 السوابق المرضية الدرقية الحميدة

- بينت العديد من الدراسات أن سوابق العقيدات الدرقية الحميدة، وبدرجة أقل الدراق كانت شائعة لدى الأشخاص المصابين بسرطان الدرق.

- تقترح هذه المشاركات وجود عوامل مسببة مشتركة، على الرغم من أن وجود إمراضية درقية حميدة سمح أحياناً باكتشاف السرطان.
- يبدو تحول غدوم جريبي إلى سرطان جريبي أقل شيوعاً لدى الرجل، خلافاً لما شوهد لدى الفأر. ويجب ملاحظة أن قيمة الخباثة متماثلة عندما تكون العقدة الدرقية وحيدة أو عند وجود عقيدات متعددة سريرية أو تحت سريرية.
- ازدادت قيمة خباثة العقيدات في بعض دراسات داء BaseDow، ولكن ليس في حالة التهاب الدرق المناعي الذاتي. بالمقابل، يوجد لدى هؤلاء الأشخاص خطر عالٍ بتطور تناذر مولد للمفاويات ولاسيما لمفوما الدرق.
- لوحظ بعض سرطانات الدرق لدى المرضى المصابين بدراق خلقي، ويقترح ذلك حدوث فرط تحريض هام ومطول بـــ TSH يمكن أن يساعد في الظهور السريري لسرطان متمايز لدى الرجل.

3-3-3 العوامل الهرمونية والتوالد

- إن نسبة الجنس قريبة من 1 قبل البلوغ وبعد اليأس، وهي تتراوح بين 2 و4 في عمر الحياة الوسطي. من الشائع أثناء الحمل اكتشاف عقيدات درقية أو دراق، وكذلك بالنسبة لزيادة حجم الشذوذات الدرقية الموجودة سابقاً.
- نستخلص من ذلك أن العوامل الهرمونية أو العوامل المرتبطة بالتناسل تتدخل في خطر سرطان الدرق لدى المرأة.
- من غير الواضح لماذا توجد أغلبية نسائية في سرطان الدرق بالرغم من المشاركات العديدة الموصوفة.
- يبدو أن النساء اللواتي بلغن مبكراً ثم كانت دوراتهن منتظمة بعدها هنّ في خطر أقل لحدوث سرطان الدرق، في حين أن الخطر أعلى بقليل لدى النساء المصابات بكييسات مبيضية أو اللواتي بلغن سن اليأس بشكل متأخر.
- يوجد خطر أعلى بقليل لحدوث سرطان الدرق لدى النساء اللواتي أتممن حملهن حتى النهاية، واللواتي حملن لمرات متعددة، واللواتي حملن لأول مرة في عمر متأخر، واللواتي يعانين من قلة خصوبة بسبب عوز البروجسترون. واللواتي حصل لديهن إجهاضات

ولاسيما خلال الحمل الأول. يزداد خطر سرطان الدرق المرتبط بالتشعيع الخارجي للعنق في الطفولة، لدى النساء اللواتي يقل عمرهن عن 35 سنة.

- لا يزيد استعمال مانعات الحمل الأستروبروجسترونية، أو الأستروجينات المستعملة لمعالجة سن اليأس، من خطر سرطان الدرق.
- إن المشاركة بين حدوث داء درقي وسرطان الثدي ليست مثبتة بشكل واضح. حيث، يمكن أن تكون المشاركة ناتجة عن عوامل مسببة مشتركة، قد تكون هرمونية.
- قادت هذه المعطيات الوبائية إلى دراسة التعبير L'espression عن مستقبلات الهرمونات الستيروئيدية الجنسية في النسج الدرقية الطبيعية والورمية.
- يختلف التعبير عن مستقبلات البروجسترون والأستروجينات في السرطانات الحليمية، وهو أهم لدى الشباب.
- كما يعبر عن مستقبلات الأستروجينات في النسيج الدرقي الطبيعي. ويعبر عن مستقبل التستوسترون والدي هيدروتستوسترون في النسيج الطبيعي، ولكنه غائب في النسيج السرطاني.
- تتوافق هذه المعطيات التجريبية مع تأثير مباشر لهذه الهرمونات على النسيج الدرقي.

3-3-4 الوارد الغذائي من اليود

- إن نسبة حدوث العقيدات الدرقية في المناطق المعوزة باليود أعلى وقيم الخباثة أقل من المناطق ذات الوارد الغذائي الكافي.
- قد اقترح أن نسبة حدوث سرطان الدرق تزداد في المناطق معوزة اليود، ولكن لا بد من إثبات ذلك.
- مع ذلك، فإن البنية النسيجية الجريبية واللامصنعة، في المناطق التي يوجد فيها عوز اليود مع دراق مستوطن، أكثر شيوعاً من المناطق ذات الوارد اليودي الطبيعي. كما لاحظنا سابقاً.
- تحرض الوقاية اليودية زيادة في نسبة السرطانات الحليمية، وانخفاضاً في نسبة حدوث السرطانات الجريبية والسرطانات اللامصنعة. ويتوافق ذلك مع السيطرة الواسعة للسرطانات الحليمية في البلدان ذات الوارد الغذائي المرتفع.

3-3-5 العوامل الأخرى المرتبطة بالتغذية والبيئة

- لم يثبت دور العوامل الغذائية الأخرى غير اليود.
- إن نسبة الحدوث المرتفعة لسرطان الدرق في المناطق التي لا يوجد فيها استيطان دراقي حيث الوارد اليودي مرتفع مثل (هاواي وإيسلندا على سبيل المثال) تعزى إلى عوامل بيئية مثل البراكين الفعالة.
- يبدو أن تأثير الغذاء على تطور سرطان الدرق، ولاسيما على تطور محتوى الغلوكوزيدات السيانوجينية، التي تحول إلى ثيوسيانات من قبل العضوية، ضعيف، في حال وجوده. كما لم توصف أي مشاركة بين الإدمان على التبغ وسرطان الدرق.
- لا يوجد أي دواء (حتى الأدوية التي تتدخل مع الوظيفة الدرقية) يؤدي إلى زيادة خطورة سرطان الدرق.

3-4 خاتمة

- إن المعطيات الوبائية الوصفية هامة من أجل معرفة أفضل بهذا المرض ولعناية أفضل بالمرضى الحاملين لعقدة درقية.
- بالمقابل، يفضل إجراء دراسات إضافية على عوامل خطورة سرطان الدرق من أجل فهم شروط ظهورها بشكل أفضل.
- لا يوجد تفسير واضح للغلبة النسائية في مجال الأورام الدرقية.

الفصل الرابع

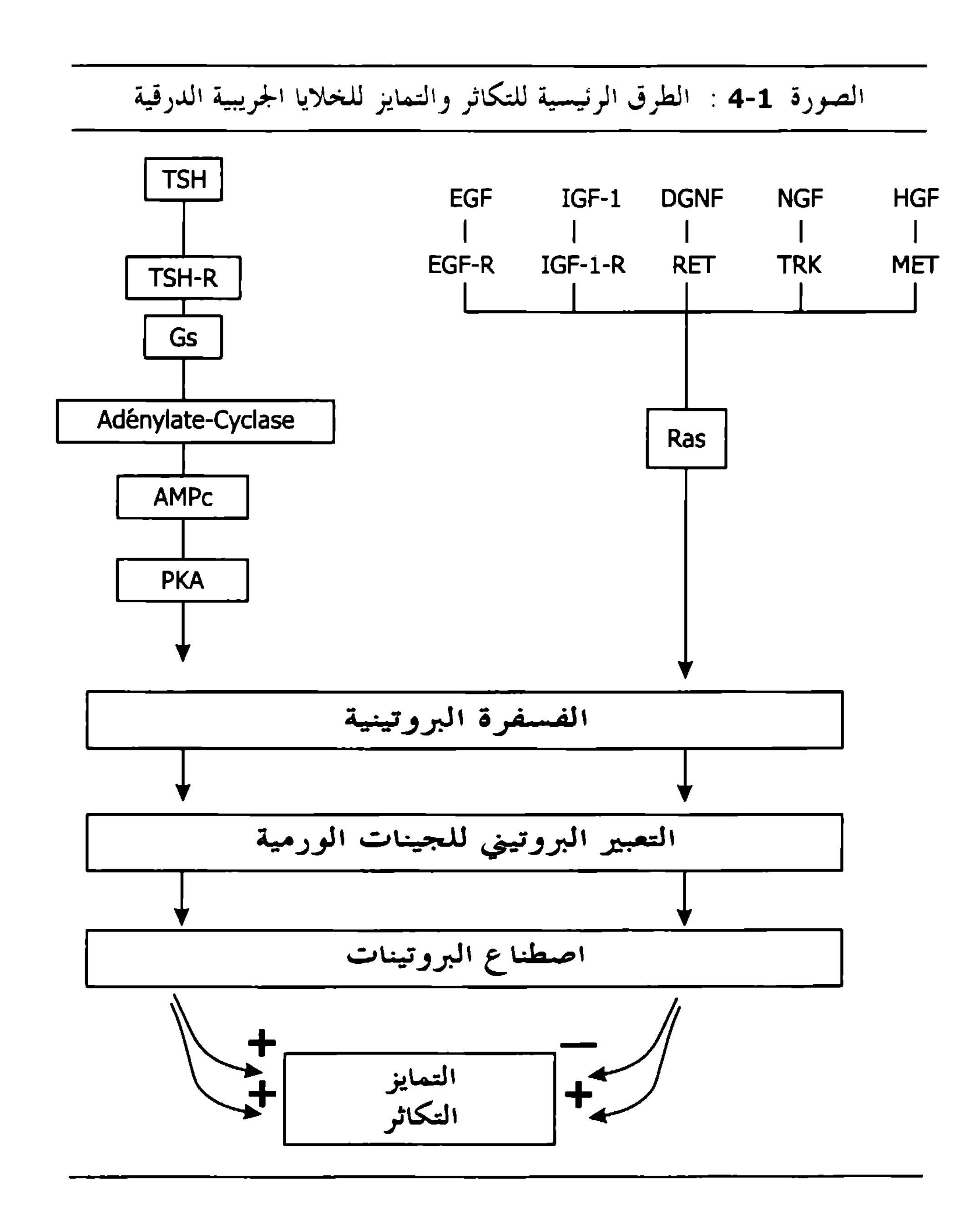
الجينات الورمية ومضاداتها

Oncogène et Anti-Oncogène

4-1 المقدمة

- تأتي أهمية هذا الفصل من العدد الهام من الدراسات التي تجرى حالياً في مجال البيولوجيا الجزيئية. سمحت هذه الدراسات بفهم آلية النشوء الورمي الدرقي بشكل أفضل، ولكن ليس لها إلا القليل من التطبيقات العملية.
- تتم السيطرة على تكاثر الخلايا الجريبية الدرقية الطبيعية بواسطة عوامل النمو خارج الخلوية التي تؤثر بواسطة مستقبلات غشائية وبالتالي تعدل تأثير طرق النقل داخل الخلوي للإشارة.
- **TSH** هو العامل الرئيسي لتنظيم التكاثر في الخلية الجريبية (الشكل **1-4**).
- يرتبط النمو الورمي بخلل توازن لا عكوس في طرق التنظيم يمكن أن يكون ناتجاً إما عن زيادة في فعالية طرق التحريض، أو فقدان فعالية التحكم المثبط.
- تقترح خاصة النسيلة الوحيدة لأغلب الأورام الحميدة والخبيثة أن الشذوذات الجزيئية هي مسؤولة عن حدوث الأورام حيث يمكن أن ينتج ذلك عن تفعيل المورثة الورمية أو تعطيل مضاد المورثة الورمية.
- أثبت وجود شذوذات جينية عديدة (نضج دقيق أو إعادة ترتيب) في مستوى جينات **RAS**، **GαP**، **TSHR**، **P53**، **RET**، **TRK**، وكانت موضوعاً للعديد من الكتب.
- درست هذه الشذوذات وفقاً للنمط النسيجي للورم والشذوذات البيولوجية المحتملة في مستواه.

الصورة **4-1** : الطرق الرئيسية للتكاثر والتمايز للخلايا الجريبية الدرقية



4-2 المورثات الورمية وأورام الدرق

4-2-1 المورثة الورمية RAS

- يتم نقل إشارة العديد من المستقبلات ذات فعالية التيروزين كيناز، على سبيل المثال {مستقبلات EGF (عامل النمو البشروي) وربيطه التعاقبية TGF، ومستقبلات IGF1 (عامل النمو المماثل للإنسولين)، NGF (عامل النمو العصبي)} بواسطة بروتينات P21 يرمزها الجين RAS.
- عند تفعيل البروتين ras عبر العديد من الوسائط، يحرض الانقسام ويثبط تمايز الخلايا الجريبية.
- أثبت تفعيل المورثة الورمية RAS بواسطة طفرات دقيقة في 40% من الأورام الدرقية الحميدة أو الخبيثة. وهو الاضطراب المورثي الأكثر شيوعاً في هذه الأورام.
- في حين أنه في أورام أخرى بشرية يوجد جين واحد RAS طافر بشكل مسيطر (على سبيل المثال Ki-RAS في سرطانات البنكرياس والقولون، N-RAS في الآفات الدموية الخبيثة، أو H-RAS في سرطانات المثانة).
- لقد أثبت وجود طفرات في 3 جينات RAS (H وKi وN-RAS) في أورام الدرق مع تواتر قريب (11-15%).
- لا توجد إصابة مفضلة بين الرامزات codones الحرجة (12 و13 و61) ولا لأسسها البنيوية. و إن تواتر عمليات العبور قريب من الأورام العفوية.
- اكتشفت هذه الطفرات أيضاً بتواتر قريب من الغدومات والسرطانات المتمايزة والسرطانات اللامصنعة.
- أثبت وجود طفرات RAS في الغدومات الجريبية الدقيقة و العرطلة المعزولة، وكذلك في الدراق العقدي.
- إن الدرق كالقولون، نسيج يمكن أن نثبت فيه وجود تواتر كبير لطفرات RAS لأورام حميدة.
- يتغير تكرار طفرات RAS في السرطانات الحليمية من دراسة لأخرى، من 0% إلى 60% ولا يمكن عزو ذلك إلى اختلافات في الحساسية في الطرق المستعملة وإنما إلى عوامل بيئية،

كالوارد اليودي في الغذاء. وبذلك فإن طفرات **RAS** أكثر شيوعاً في البلدان التي يوجد فيها عوز يودي.

- أثبت وجود طفرات **RAS** أيضاً في بعض العقيدات الحارة.
- في بعض الأورام، تضخم مورثة **RAS** الطافرة، مما يؤدي إلى فرط التعبير عنها. كما أنه قد تحرض الطفرات الدقيقة في مورثة **RAS** لعدم ثبات مورثي مع حوادث تضخيم المورثات.
- أظهرت دلائل تشير إلى دور لمورثة **RAS** الطافرة في نشوء الورم الدرقي، من التجارب التي أدخلت فيها مورثة **RAS** طافرة، في الزجاج، إلى الخلايا الجريبية.
- حُرض التكاثر الخلوي، والفقدان الكامل أو الجزئي في التعبير عن واسمات التمايز، مثل التيروغلوبيولين والبيروكسيداز و تثبت اليود.
- سمحت تجارب توليد المورثات لدى الفئران، باستخدام مورثة **RAS** الطافرة (إما **H-RAS**، أو **Ki-RAS**) التي وجّه التعبير عنها بواسطة محرض **Promotur** مورثة التيروغلوبيولين (من البقر أو الجرذ)، بالحصول على إما فرط تنسج درقي أو سرطان حليمي، وإما على غدوم أو سرطان جريبي.
- يحدث في هذه الأورام نقص في التعبير عن واسمات التمايز، وذلك مشابه لما هو مشاهد في الأورام ناقصة الوظيفة **hypofonctionnelles**.
- إن الآلية التي بواسطتها بروتينات مورثة **ras** المفعلة بالطفرة تحرض انقسام وتثبيط تمايز الخلايا الدرقية غير معروفة. وقد أشير لوجود تآزر مع عوامل النسخ **TTF1** و**PAX-8**، التي تتحكم بالتعبير عن التيروغلوبيولين والبيروكسيداز.
- إن هذه المعطيات متوافقة مع دور مورثة **RAS** الطافرة كشذوذ مبكر لجميع الأنماط النسيجية للأورام الدرقية، ولكن من الممكن أن تشارك اضطرابات مورثية أخرى في تحديد النمط النسيجي للورم.

4-2-2 طفرات جينة مستقبل TSH (TSH-R) والبروتين GαS (المورثة الورمية GSP)

- يحرض **TSH** تكاثر وتمايز الخلايا الجريبية الدرقية، بشكل أساسي بزيادة إنتاج **AMPc**. كما يستطيع **TSH-R** أن يحرض طرق استقلابية أخرى، ومنها طريق الفوسفوإينوزيتول.

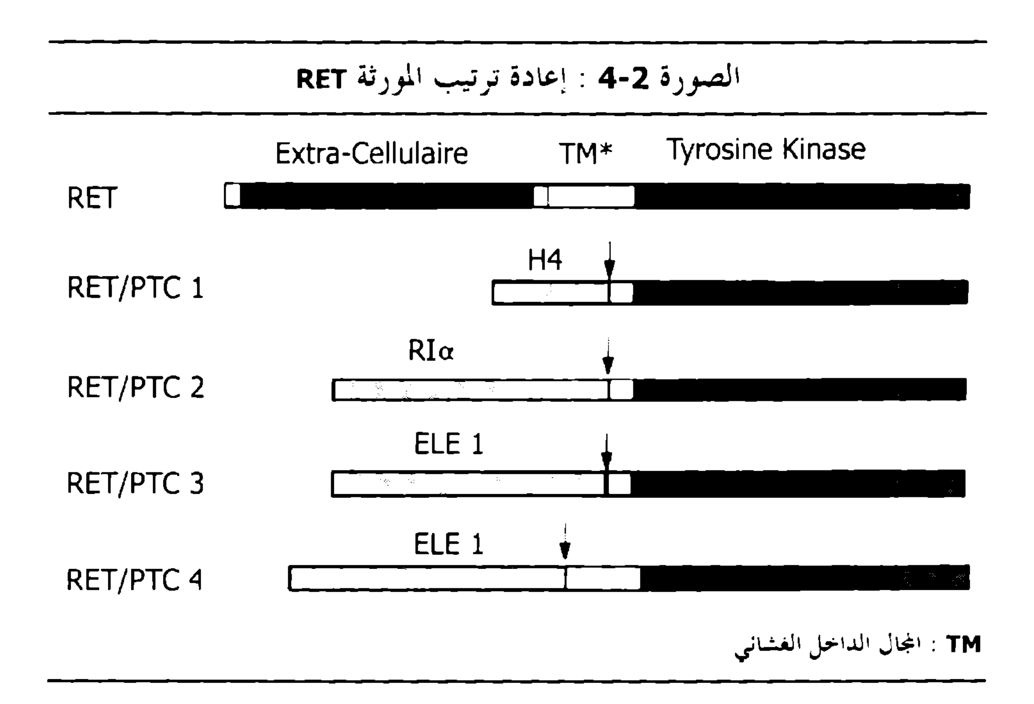
- يؤثر **TSH** بارتباطه مع مستقبل غشائي. وهذا المستقبل جزء من عائلة المستقبلات ذات المجالات السبعة عبر الغشائية المقترنة بالبروتينات **G**. تتألف البروتينات **G** من **3** قسيمات مختلفة، تتشكل من **3** تحت وحدات ألفا، بيتا، غاما.
- يحرض ارتباط **TSH** مع مستقبله إنزيم الأدينيل سيكلاز، وذلك بتوسط البروتين **Gs**، كما يزيد التركيز داخل الخلوي لـ **AMPc**.
- يؤثر **AMPc** كرسول ثاني، حيث يحرض بروتين الكيناز المعتمد على **AMPc (PKA)**.
- يفسفر **pka** المفعل البروتينات الهدف المختلفة، وبشكل خاص في النواة عامل النسخ المستجيب لـ **AMPc** (البروتين الرابط للعنصر المستجيب لـ **CAMP** أو **CREP**). وبهذه الآلية يحرض **AMPc** تكاثر والتعبير عن معايير تمايز الخلايا الجريبية.
- وصفت، في الغدومات السامة، أكثر من **12** طفرة دقيقة مفعلة لـ **TSH-R**، في مستوى الجزء الكاربوكسيلي الانتهائي المرمز بالإكسون **10**. تحدث أغلب هذه الطفرات في مستوى الحلقة الثالثة داخل الخلوية أو بالقرب منها، في منطقة تشارك في التأثر مع البروتين **Gs**. كما وصفت طفرات مفعلة في مستوى المجال خارج الخلوي.
- بينت تجارب النقل إلى خلايا متباينة التكوين بسبب الزراعة أنه يتم تفعيل **TSH-R** الحاملة لهذه الطفرات بشكل بنيوي. ومع ذلك، لوحظت اختلافات في مستوى زيادة **AMPc** القاعدي، وفي تحريض طرق نقل الإشارة (**AMPc** أو الفوسفور-إينوزيتول)، وفي الاستجابة للتحريض بـ **TSH**، وذلك حسب طبيعة الطفرة.
- اكتشفت هذه الطفرات المفعلة في العقيدات الحارة مع اختلاف كبير في التواتر بين الدراسات. أقل من **10%** حتى أكثر من **80%**. يمكن نسب اختلافات التواتر هذه إلى المنشأ الجغرافي للمريض، ولاختيارهم، وأيضاً لمساحة المناطق المدروسة بـ **TSH-R**.
- كما أثبت وجود طفرات تنشئية **germinales** في مورثة **TSH-R**، مختلفة عن تلك الموجودة في الغدومات السامة، في الحالات النادرة لفرط الدرق العائلي المنتشر دون ظواهر مناعية ذاتية.
- بالمقابل، وصفت طفرات مزيلة لتفعيل جينة **TSH-R** في مستوى المجال خارج الخلوي في حالات قصور الدرق حديث الولادة غير المترافق بدراق، الذي لا يستجيب للتحريض بـ **TSH**.

- تحافظ الطفرات الدقيقة في الكودونات 2.1 (إكسون 8) و227 (إكسون 9) من الجينة المركزة لتحت الوحدة ألفا في البروتين GS (المسمى GSP) على البروتين G في حالة فعالة، حتى في حال عدم ارتباط TSH بمستقبله.
- قد أثبت وجود هذه الطفرات في 25-30% من العقد الحارة. ويتوافق ذلك مع التواتر الكبير للعقد الحارة في تناذر Mas-Cune Albright الناتج عن طفرة منتشة في الحالة الفسيفسائية لـــ Gαs.
- لقد أثبت، في حوالي 60% من العقيدات الحارة، وجود إما طفرة TSH-R، أو طفرة في البروتين Gαs. في الحالات الأخرى. و اقترح وجود شذوذ في طريق AMPc، يمكن أن يحدث في مستوى مناطق أخرى من TSH-R أو الأدينيل سيكلاز أو البروتين كيناز A، أو في مستوى البروتينات الأخرى.
- أثبت وجود طفرات في جينة TSH-R وGαs في بعض الأورام مفرطة الوظيفة، والغدومات والسرطانات الحويصلية المتمايزة. تواترها ضعيف وأقل من 10%.
- وجدت هذه الطفرات في الأورام التي كان فيها APMc مرتفع في الشروط القاعدية. ولم يزدد (أو ازداد قليلاً) بعد التحريض بواسطة TSH. بالمقابل، لم يثبت وجود أي من هذه الطفرات في الأورام التي كانت فيها قيمة AMPc القاعدي طبيعية. وازدادت بشكل هام بعد التحريض بـــ TSH.
- تقترح المعطيات السابقة أن طفرات TSH-R أو Gαs يمكن أن تساهم في النشوء الورمي في الحالات النادرة من فرط الوظيفة الدرقية.
- كما تحرض الزيادة المديدة في قيمة AMPc زيادة عابرة في نمو الخلايا الدرقية.
- يمكن أن يكون لهذه الطفرات فائدة تكاثرية في نسيلة خلوية: قد يلغي آلية التنظيم الذاتي مما يحد من الاستجابة لـــ AMPc ويثبط تمايز هذه الخلايا الدرقية. ويوافق ذلك إثبات وجود طفرة RAS وطفرة GSP في نفس المستقبل.
- بالمقابل، يمكن أن يكون اكتشاف طفرات RAS في بعض العقيدات الحارة مرتبطاً مع وجود سرطانات دقيقة مرافقة، أو وجود مجموعات خلوية متميزة أو شذوذات مورثية مقنعة تثبط التمايز الذي تحرضه طفرة RAS.
- بالنتيجة، يمكن اعتبار طفرات TSH-R في البروتين Gαs مسؤولة عن حدوث 60% من العقد الحارة. وأن دورها في ظهور الأورام مفرطة الوظيفة أكثر نظرية.

4-2-3 المورثة الورمية RET-PTC

- تتوضع جينة RET في مستوى الصبغي 10q11-2. تشكل جزء من عائلة الجينات التي ترمز مستقبلاً غشائي ذا فعالية تيروزين-كيناز. يتألف البروتين ret من مجال خارج خلوي، مع منطقة قاصية مشابهة لـ Codhéhines ومنطقة مجاورة للغشاء غنية بالسيستين، ومجال عبر غشائي، ومجال داخل خلوي ذي فعالية تيروزين كيناز. ربيطته هي GDNF (العامل المشتق من سلالة الخلية الدبقة). لا يعبر عنها عادة في الخلايا الجريبية، إنما يعبر عنها في خلايا C الدرقية وفي خلايا لب الكظر.
- أثبت حدوث تفعيل المورثة RET في سرطانات الدرق الحليمية، وهذا ما دعى لتسميتها بـ RET/PTC (Papillary Thyroid Cancer).
- تنتج المورثة الورمية RET/PTC عن إعادة ترتيب داخل أو بين صبغية.
- يندمج المجال داخل الخلوي ذو فعالية التيروزين-كيناز للمورثة RET مع المجال 5 الطرفي لمورثة أخرى ويعبر عنها بشكل شامل، والذي يؤثر كـ Promotteur محرض للتعبير عن الجينة.
- لهذه الجينات مجالات يعتقد أنه تشكل أقطاراً بعدة ملليمترات، مما يحرض فعالية بنيوية لمجال التيروزين-كيناز للبروتين ret. وبسبب هذا الاندماج، يتوضع البروتين الوهمي في مستوى السيتوبلازما، وليس في مستوى الغشاء الخلوي.
- حتى اليوم، وصفت 4 أنماط لإعادة الترتيب:
  - RET/PTC1: إعادة ترتيب مع الجينة H4، وظيفته غير معروفة، يتوضع في 10q21.
  - RET/PTC2: إعادة ترتيب مع جينة تحت الوحدة ألفا 1 المنظمة لعمل البروتين كيناز A، تتوضع في مستوى الصبغي 17q23.
  - RET/PTC3: إعادة ترتيب مع المورثة ELE1، ذو وظيفة غير معروفة، يتوضع في نفس منطقة RET الصبغية، في 10q11.2.
  - RET/PTC4: إعادة ترتيب مع الجينة ELE1، التي يختلف موقع كسرها على الجينة RET عن موقع السابقة؛ وقد أثبت ذلك في الأورام التي حدثت بعد انفجار تشيرنوبل.

الصورة 4-2 : إعادة ترتيب المورثة RET



TM : المجال الداخل الغشائي

- إن إعادة الترتيب داخل الصبغية تحرض تشكل RET/PTC1 وRET/PTC3 وRET/PTC4. في حالة إعادة الترتيب RET/PTC1.2.3، تحدث مواقع الشطر في مستوى نفس المناطق الإنترونية interoniques لجينة RET، التي تتوضع بين الرمزات 11 و12، أما بالنسبة لـ RET/PTC4، فإن مواقع الشطر مماثلة ELE1 ولكنه يحدث في مستوى الجزء الانتهائي للراموز 11 من المورثة RET.
- إن التواتر الكلي لإعادة الترتيب RET/PTC في السرطانات الحليمية ذات الظهور العفوي من 2.5-3.5% وفق الدراسة، حيث ترتبط هذه الاختلافات مع حساسية تقنية الكشف المستخدمة، أو المنشأ الجغرافي للمريض، أو العوامل المختلفة المولدة للسرطان.
- إن تواتر إعادات الترتيبات RET/PTC1 وRET/PTC3 متقارب، في حين أنه بالنسبة لـ 2RET/PTC أصغري.
- إن إعادة ترتيب RET/PTC2 أكثر شيوعا في السرطانات الحادثة لدى الأشخاص الذين يقل عمرهم عن 30 سنة من السرطانات الحليمية الحادثة في عمر أكبر. وإن تواترها الأعلى حوالي 60% من السرطانات الحليمية الحادثة لدى أطفال بيلاروسيا الذين أصيبوا بتلوث انفجار تشيرنوبل.

- لم تثبت إعادات ترتيب RET إلا في السرطانات الحليمية للدرق. أما الأورام الأخرى للدرق والتي تحدث في غياب التشعيع، فقد تبين أنها سليمة بالنسبة لـ RET/PTC1.
- مع ذلك، وصفت، في دراسة يابانية، إعادة ترتيب RET/PTC في4 من أصل 19 غدوماً درقياً مدروساً، ولكن لم يستبعد وجودها مع سرطانات حليمية دقيقة.
- لم يبلغ حتى اليوم عن إجراء بحث RET/PTC في الغدومات الدرقية الحادثة لدى أشخاص تعرضوا للإشعاع في الطفولة.
- يقترح إثبات وجود إعادات ترتيب في جينة RET في الميكروسرطانات الحليمية أن الأمر يتعلق بحادثة مبكرة في النشوء الورمي لهذه السرطانات.

4-2-4 المورثة الورمية TRK

- تشكل الجينة TRK، كما هو الحال بالنسبة لمورثة RET، جزء من العائلة العليا للمورثات التي ترمز مستقبلاً غشائياً ذا فعالية التيروزين كيناز. تتوضع على الذراع الطويل للكروموزوم.
- إن البروتين TRK هو مستقبل NGF (عامل النمو العصبي) الذي يقتصر التعبير عنه بشكل طبيعي على العقد العصبية المحيطية.
- ينتج تفعيل المورثة TRK عن إعادة الترتيب الصبغية حيث يحرض ذلك اندماج مجال التيروزين كيناز للمورثة TRK مع القسم الخامس الانتهائي من المورثة الذي يعمل كمنتج (كما هي حالة RET/PTC) لمورثة كاذبة مفعلة بنيوياً.
- يمكن أن تكون إعادة الترتيب هذه داخل صبغية، وتؤدي إلى تشكل مورثة كاذبة واحدة عندما يتعلق الأمر بالتروموبوميوزين اللاعضلي (TRKN)، أو إلى تشكل جينتين كاذبتين (TRK1 وTRK2) عندما يتعلق الأمر بمورثة TPR (Translocated Promotor Region).
- كما أثبت حدوث إعادات ترتيب بين صبغية في الجسم الحي والزجاج، ولاسيما مع مورثة تسمى TAG(TRK Activating Gene)، وهي التي تتوضع في مستوى الصبغي 3.
- أثبت وجود إعادة الترتيب الأولي، التي سمحت بتمييز جينة TRK، المتورطة في سرطان القولون البشري. لم يثبت تورط مورثة TRK إلا في السرطانات الحليمية للدرق. ويبدو أن تواترها أقل بمرتين من تواتر تورط مورثة RET.

4-2-5 المورثة الورمية MET

- ترمز المورثة MET أيضاً بروتيناً عبر غشائي له فعالية التيروزين كيناز، وهو مستقبل عامل نمو الخلية الكبدية Hepatocyte Growth Factor (HGF) أو عامل Scatter (HGF-SF). إن HGF-SF هو عامل قوي محرض للانقسام المنصف بالنسبة للخلايا الظهارية، ويحرض الحركية الخلوية والغزو لبعض الأجهزة الخلوية.
- لقد أثبت حدوث فرط تعبير في البروتين المستقبل met-HGF في 70% من حالات السرطانات الحليمية. إن فرط التعبير ضعيف أو غائب في الأورام الأخرى. يمكن أن يساعد فرط التعبير في السرطانات الحليمية على نموها، وحتى في انتشار نقائلها.

4-2-6 الجينات الورمية الأخرى

- لا يعاد ترتيب مورثات عوامل النسخ الخلوي C-MYC وC-FOS في الأورام الدرقية، لكن يزداد التعبير عن مورثة FOS بشكل مباشر وعابر في حالة تحريض النمو الغدة الدرقية. ويعكس نسخ مورثة MYC تكاثر الخلايا الدرقية الورمية، وهو مرتبط بالتمايز.
- يؤدي غياب شذوذات بنية هذه المورثات إلى أن تعتبر اضطرابات التعبير l'expression عنها سبباً للاضطرابات الدرقية.

4-3 الدراسة المشتركة للمورثات الورمية المختلفة في نفس الورم

درست تغيرات TRK, RET, GSP, RAS في 68 ورماً درقياً. حيث شوهد تخرب في إحدى هذه المورثات في نصف الأورام المدروسة، لكن في ورمين فقط، كان اثنان من هذه المورثات الورمية مفعلاً في نفس الوقت:

1. سرطان حليمي يوجد فيه طفرة N-RAS وGSP.
2. نقيلة عقدية لسرطان حليمي فيها طفرة Ki-RAS وإعادة ترتيب TRK.

- تقترح هذه النتائج أن هذه الجينات الورمية يمكن أن تلعب دوراً متناوباً في النشوء الورمي الدرقي، وأنه لا توجد مشاركة ذات دلالة بين هذه المورثات الورمية.

4-4 مضادات الجينات الورمية

- لوحظت طفرات جينة P53 بنسبة مرتفعة (22-83%) في السرطانات الدرقية اللامصنعة أو قليلة التمايز. بالمقابل، لم تلاحظ في السرطانات المتمايزة، باستثناء دراسة واحدة. وبالتالي نستطيع الاعتقاد بأن هذه الطفرات تمثل إحدى الآليات الجزيئية الرئيسية للتطور باتجاه سرطان لا مصنع.
- تثبط طفرات الجينة P53 التعبير عن مورثات التمايز للخلايا الدرقية.
- بالعكس، يعبر عن البروتين bcl-2 في السرطانات المتمايزة، ولكن ليس في السرطانات اللامصنعة.
- لم يثبت وجود أي شذوذ مورثي في جينة Rb حتى الآن في أورام الدرق. وصف شذوذ في مورثة APC في الأورام النادرة للدرق.
- بينت دراسات على النمط الصبغي وجود حذف في مستوى الصبغي 11q13 في الأورام الجريبية الحميدة والخبيثة، وفي المستوى 3p في السرطانات الجريبية، مما يدعو للاعتقاد بوجود مضادات للمورثات الورمية في هذا المستوى يمكن أن تتداخل مع حدوث الأورام الجريبية.

4-5 الأورام الدرقية بعد التشعيع

- إن الدرق هو أحد الأعضاء الأكثر حساسية للتأثير المولد للسرطان للإشعاعات المؤينة. إن زيادة الخطر النسبي بعد التشعيع العنقي في الطفولة بجرعة 1 Gy هي بمقدار 7.7، ويشير ذلك إلى أنه بعد سابقة كهذه، فإن 87% من بين السرطانات الدرقية المشخصة تعزى إلى التشعيع.

4-5-1 الاستعداد الوراثي

- لدى حوالي 3% من المرضى المصابين بسرطان الدرق المتمايز قرابة مصابة بنفس نمط سرطان الدرق المتمايز. يمكن أن تسمح دراسة هذه الأشكال العائلية بإثبات وجود عوامل الاستعداد الوراثي.
- اقترح العديد من المعطيات الوبائية وجود استعداد عائلي لتطوير سرطان درق بعد التشعيع في الطفولة.

4-5-2 تأثير العمر عند التشعيع

- بينت الدراسات الوبائية أن حساسية فعل الإشعاع المولد للسرطان كانت أعظمية خلال السنوات الأولى من الحياة، ثم انخفضت بسرعة مع العمر.
- إن عملية النشوء الورمي هي ظاهرة متعددة الخطوات. بعد إصابة المورثة، فإن العديد من الانقسامات الخلوية ضروري لتحريض تراكم الآفات والامتداد النسيلي الخلوي.
- إن الإشعاعات المؤينة أقل توليداً للسرطان عند إعطائها بعد انتهاء فترة النمو، تنقسم الخلايا الدرقية لدى البالغ بشكل قليل جداً.
- بالمقابل، يمكن أن يسمح النمو الدرقي، لدى الطفل، المرتبط بالنمو بتراكم تبدلات مورثية أخرى تجعل ظهور سلالة خلوية شاذة بعد بدء التشعيع أكثر احتمالاً. وكذلك الأمر، لدى الفأر بعد التشعيع، يزيد التحريض بـ TSH نسبة حدوث الأورام الدرقية، في حين ينقصها استئصال النخامى.
- بينت إعادة غرس الخلايا الدرقية لدى جرذان متماثلة المورثات مستأصلة الدرق أن الخلايا غير المشععة تنتظم بشكل حويصلات، في حين أن الخلايا المشععة يمكن أن تتكاثر وتعطي سرطانات؛ في هذا النموذج، يبدو التحريض بواسطة TSH الذي يحرض تكاثر الخلايا الجريبية، أساسياً من أجل امتداد النسيلة الورمية.

4-5-3 الشذوذات المورثية في الأورام الحادثة بعد التشعيع

- بينت دراسة الأورام الدرقية المحرضة بالإشعاع سيطرة طفرات Ki-RAS الدقيقة، وقد بلغت دراسة محدودة للأورام الدرقية البشرية الحادثة بعد التشعيع الخارجي عن ذلك.
- بينت دراسة لسلسلة هامة من الأورام الدرقية الحادثة بعد التشعيع الخارجي في الطفولة أن التواتر العام وطيف الطفرات الدقيقة في جينة RAS مماثلان للأورام ذات الظهور العفوي.
- إن الطفرات، في الأورام الحادثة بعد التشعيع، هي حصراً عرضية (عبارة عن Tranversions) في حين أن العبورات في الأورام العفوية شائعة.
- إن التواتر الكلي لطفرات GSP متماثل في نمطي الأورام الدرقية.
- في الأورام الحادثة لدى الأطفال الذين تلوثوا جراء انفجار تشيرنوبل، أثبت وجود الطفرات في 50% من الأورام الجريبية، ولكن لم توجد في أي سرطان حليمي.

- تأكد الدور الهام لجينة RET في نشوء السرطان الإشعاعي الدرقي بدراسة الأورام الدرقية الحادثة لدى الأطفال الباقين على قيد الحياة في المناطق الأكثر تلوثاً إثر حادثة تشيرنوبل، حيث أثبت إعادات الترتيب المورثة RET هذه في حوالي 60% من السرطانات الحليمية.
- يبدو أن العمر المبكر عامل هام لتفسير التواتر المرتفع لإعادات ترتيب المورثات RET/PTC، و لا يستبعد دور التشعيع بالطبع.
- إن إعادات ترتيب المورثات RET/PTC التي تتوضع فيها الجينات التي تنصهر مع المجال الثالث على الذراع القصير للصبغي العاشر هي الأكثر شيوعاً (وبشكل خاص RET/PTC3، وأقل منه RET/PTC1).
- أثبت وجود طفرات مورثة P53 بنسبة ضعيفة من السرطانات الحليمية الحادثة بعد التشعيع الخارجي أو لدى الأطفال الملونين خلال حادثة تشيرنوبل. يمكن أن تكون الطفرات مسؤولة عن عدوانية هذه الأورام.

4-6 خاتمة

- يمكن الخلوص للعديد من النتائج من دراسة الجينات الورمية (RAS, GSP, TSH-R, RET, TRK) ومضادات الجينة الورمية P53.
- بما أن الطفرات RAS موجودة بنسبة مئوية مرتفعة من أورام الدرق من جميع الأنماط النسيجية، فإنها تعتبر كحدث مبكر للنشوء الورمي الدرقي؛ إن شذوذات مورثية أخرى، وهي يمكن أن يسهل حدوثها بسبب عدم الثبات الجيني الناتج عن طفرة RAS، ضرورية من أجل تحريض تطور الورم وتحديد النمط النسيجي للورم الدرقي.
- لا تلاحظ إعادات ترتيب جينات RET وTRK إلا في السرطانات الحليمية والعفوية والمحرضة بالإشعاع؛ وهنا أيضاً، توجد شذوذات جينية أخرى ضرورية لتقدم الورم؛ كما أنه لا يلاحظ فرط التعبير عن MET إلا في السرطانات الحليمية.
- إن طفرات جينة TSH-R وGαS مسؤولة عن حدوث حوالي 50% من العقيدات مفرطة الوظيفة؛ وهي لها دور، حتى الآن غير معروف جيداً، في حدوث الأورام النادرة مفرطة الوظيفة.
- لا تلاحظ طفرات جينة P53 إلا في السرطانات اللامصنعة أو قليلة التمايز، وهي بدون شك عامل محدد في حدوث هذه السرطانات، وتلعب ربما دور في عدم تمايزها.

الجدول **1-4** : الجينات الورمية ومضاداتها للأورام الوظيفية الدرقية

المورثة	الشذوذات	النمط الصبغي	الأورام (%)	
			عفوية	بعد التشعيع
Bécepteur à activité TK*				
- RET/PTC	**Réarrangement**	**Pap**	**2.5 - 30**	**60**
- TRK	**Réarrangement**	**Pap**	**15**	**?**
- MET	**Surexpression**	**Pap**	**70**	**?**
Signal intra cellulaire				
- RAS (H, N, K,)	**Mutation ponctuelle**	**ves. Ad**	**40**	**40**
	amplification	**Pap**	**< 10 - 40**	**< 10 - 40**
Voie de l'AMPc				
- TSH-R	**Mutation ponctuelle**	**Ves**	**< 10**	**< 10**
- Gαs	**Mutation ponctuelle**	**Ves**	**< 10**	**< 10**
Facteurs de transcription				
- C - myc	**Surexpression**	**Pap. ves. ana**		
- C - fos	**Surexpression**	**Pap. ves. ana**		
Anti-orcogènes				
- p53	**Mutation ponctuelle**	**Ana**	**> 70**	
		Pap	**< 10**	**< 10**

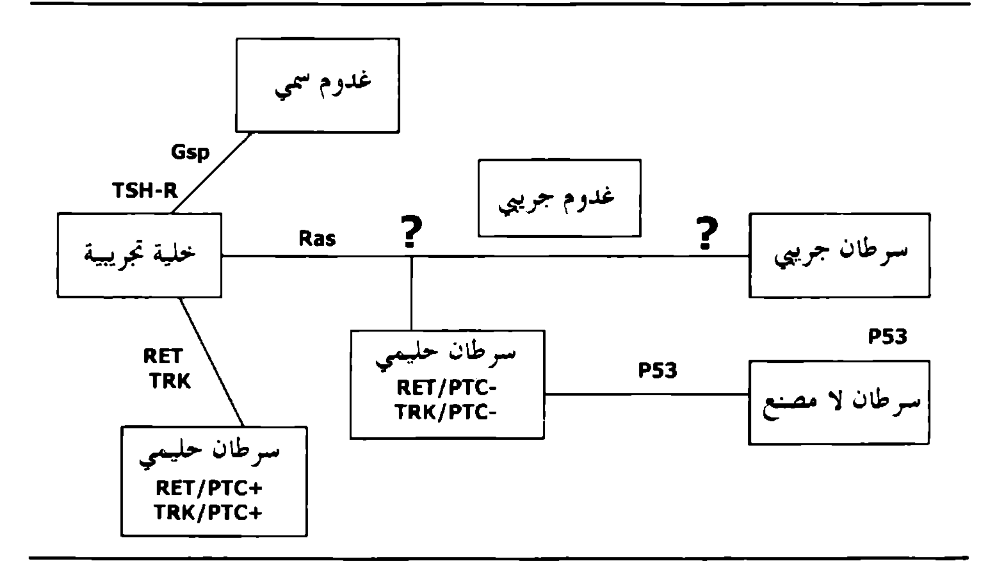
** TK: Tyrosine Kinase. - Pap: cancer papillaire. - Ves: cancer vésiculaire. - Ad: Adénome. - Ana: cancer anaplasique.*

- أثبت وجود شذوذات في متيلة **DNA methylation** في الأورام الدرقية المتمايزة حيث يمكن أن تحرض شذوذات في بنية **DNA**، مما قد يعدل وظيفة بعض المورثات.
- بينت دراسات على النمط الصبغي انحذافات في مستوى الكروموزوم **11q13** و**3q** في الأورام الجريبية، مما يقترح وجود مضاد – مورثة ورمية في هذا المستوى.
- إن وجود شذوذات جينية أخرى غير معروفة حتى اليوم محتملٌ في النشوء الورمي الدرقي.

بالنتيجة، سمحت هذه الدراسات بفهم آلية النشوء الورمي الظهاري الدرقي بشكل أفضل. ومع ذلك، فإن التطبيقات العملية لهذه الأبحاث سريرياً قليلة العدد. ونذكر على سبيل المثال دراسة التراكم السنوي للبروتين **p53** بواسطة الكيمياء النسيجية-مناعية من أجل تشخيص

الـــسرطانات اللامصنعة وقليلة التمايز، أو حدوث النقائل ولاسيما العظمية، في حالة السرطان الجريبي وهو الأكثر شيوعاً في وجود طفرات RAS.

الصورة 4-3 : مخطط للمورثة المولدة للورم الدرقي الظهاري



الباب الثالث

سرطانات الدرق المتمايزة

العوامل الإنذارية

5-1 مقدمة

- لدى المرضى المصابون بسرطان الدرق قيمة شفاء نهائي عالية بعد المعالجة البدئية، وإن بقاءهم على قيد الحياة لفترة طويلة جيد بشكل عام. ومع ذلك يوجد لدى بعض المرضى خطر نكس أو حتى وفاة.
- نستطيع اختيار المعالجة البدئية الأنسب وتحديد بروتوكول المراقبة اللاحقة بإظهار هذه الأخطار منذ التشخيص بفضل العوامل الإنذارية.
- أثبتت التحاليل الإحصائية لخطر النكس والوفاة وجود عوامل إنذارية رئيسية، وهذه العوامل متعددة وترتبط بشكل وثيق فيما بينها، وقد كانت موضع العديد من الدراسات التي خصصت لمظاهر سرطانات الدرق المتمايزة المختلفة: الوبائية، السريرية، البيولوجية، النسيجية، ومؤخراً دراسة DNA (البيولوجية الجزيئية) حيث تسمح التحاليل بتقدير الخاصة الإنذارية المستقلة.
- تصل الدراسات المتعلقة بالعوامل الإنذارية إلى نتائج مختلفة، يمكن نسب هذه التغيرات إلى اختلافات في مجموعات المرضى المدروسين، أو العوامل الإنذارية المأخوذة بالاعتبار، أو النماذج العلاجية.
- تسهل أنظمة الـــ Score الإنذاري الاستخدامَ السريري للعوامل الإنذارية المستقلة، وذلك بأن نميز من بين المرضى مجموعات الأشخاص الذين لهم نفس الإنذار.
- يسمح تحديد المجموعة الإنذارية التي ينتمي إليها شخص بتوجيه علاج المريض بشكل أفضل.
- سنراجع في هذا الفصل الدراسات الرئيسية المخصصة لهذه العوامل. وسنتبع من أجل ذلك المخطط في الجدول 5-1، متطرقين بالترتيب إلى العوامل الشخصية، والعوامل النسيجية

المرضية، وتحليل DNA. ثم سنتطرق إلى الأهمية الإنذارية للمعالجات الأولية، ولاسيما لمساحة الجراحة والمعالجة التالية للجراحة باليود 131.

- ستخصص فقرة للمعلومات المرتبطة بقياس قيمة التيروغلوبيولين خلال المتابعة، و سنعرض مختلف الأنظمة الأساسية في Score التصنيف الإنذاري.

الجدول 5-1 : العوامل المرافقة للإنذار السيء

- العمر المتقدم عند التشخيص
  - الجنس المذكر
- النمط النسيجي
  - النمط الجريبي القليل التمايز أو الغازي
  - المتغيرات
- الحجم الكبير للورم الدرقي
  - تعدد المركزية
- الغزو الخارج الدرقي
  - النقائل العقدية
- النقائل البعيدة
- المعالجة الجراحية الناقصة
- غياب المعالجة باليود 131 بعد الجراحة
- ارتفاع التيروغلوبولين بعد العمل الجراحي بفترة زمنية طويلة

5-2 العوامل الإنذارية المرتبطة بالمريض

5-2-1 العمر

- إن العمر عند التشخيص هو العامل الإنذاري المستقلّ الأهم سواء بالنسبة للسرطانات المتمايزة أو السرطانات الحليمية والسرطانات الجريبية.

- يزداد خطر النكس، والموت الناتج عن السرطان، مع عمر المريض عند التشخيص.
- يحدث النكس السريري بشكل أبكر بعد المعالجة الأولية لدى المرضى المسنين، وإن الفترة بين اكتشاف النكس والموت أقصر، مما يبين أن لهذه الأورام زمن تضاعف أسرع.
- يزداد خطر النكس والموت الناتج عن السرطان بشكل مطرّد مع العمر، وبشكل ملحوظ ابتداء من عمر 40، أو 45، أو 50، أو 60 سنة. كما لوحظ أن العمر الذي يصبح الإنذار ابتداءً منه أشد بوضوح يختلف بحسب جنس المريض.
- إن السبب الذي يكون من أجله الإنذار أفضل لدى الشباب من الأشخاص الأكبر سناً غير واضح كثيراً. وبشكل عام، يحدث لدى الأشخاص المسنين امتداد موضعي أكبر، ونقائل بعيدة أكثر شيوعاً خلال التشخيص، وأشكال نسيجية أكثر عدوانية.
- مع ذلك، فهذا ليس إلا تفسير جزئي، لأن العمر حين التشخيص يبقى عاملاً إنذارياً مستقلاً في الدراسات.
- يكون لدى الأطفال و اليافعين المصابين الإنذار طويل الأمد جيداً مع قيمة وفاة ضعيفة. ومع ذلك، يوجد لدى القليل من الأطفال الذين يتراوح عمرهم بين شهر و12 سنة عند التشخيص، إصابة واسعة تترافق بشكل شائع مع نقائل رئوية، ويكون خطر الوفاة بالسرطان أعلى من الأطفال الأكبر سناً.
- بشكل عام، للأورام، لدى الأشخاص المسنين، زمن تضاعف أقصر والأورام أقل تمايزاً و إن تثبيت اليود أقل شيوعاً عند وجوده و أقل شدة من الأشخاص الأقل عمراً.
- يعتقد أن هذه الظاهرة ترتبط بالشذوذات المورثية المرتبطة بالعمر، أو مع قدم الورم، والتي تحرض التكاثر وتثبط التمايز الجريبي الوظيفي في آن واحد.

5-2-2 الجنس

- لم يثبت بشكل واضح التأثير الإنذاري للجنس كما هو الحال بالنسبة لتأثير العمر.
- يعتبرالجنس الذكري عاملاً إنذارياً سيئاً مستقل في بعض الدراسات، ولكنه بدون دلالة في دراسات أخرى. وإن له أهمية إنذارية أقل من أهمية العمر دائماً.
- يشير العديد من الدلائل إلى وجود دور للعوامل الهرمونية القندية في هذا الاختلاف.

وتقترح أن الهرمونات الجنسية تلعب دوراً ميسراً في حدوث سرطانات الدرق. لكن لم يعرف لها دور إنذاري حتى الآن.

5-2-3 أمراض المناعة الذاتية الدرقية

- إن دور الأمراض المناعية الذاتية الدرقية في القصة الطبيعية لسرطان الدرق ليس واضحاً جيداً.
- إن اشتراك حدوث سرطان درق مع داء مناعي ذاتي واضح سريرياً، كداء **BaseDow** أو التهاب درق **Hashimoto**، نادر نسبياً.
- لم يثبت وجود أي اختلاف إنذاري، باستثناء دراسة واحدة، بين المرضى المصابين بداء **BaseDow** والمرضى الآخرين، من حيث نمط ظهور سرطان الدرق أو نمط الاستجابة للمعالجة أو الوفاة الناتجة عن السرطان.
- في حال السرطان الحليمي، يبدو أن وجود التهاب درق مناعي ذاتي أو ارتشاح لمفاوي (يوجد في **38%** من الحالات) عامل إنذاري جيد.
- أثبت إيجابية الاضداد الدرقية الذاتية (مضادات **Tg** و مضادات البيروكسيداز) لدى **50%** من المرضى الذين توجد لديهم رشاحة لمفية، ولدى **15%** من المرضى المصابين بسرطان درق متمايز.
- لا تزداد نسبة هذه الأضداد مع عمر المرضى، ولم يثبت وجود أي اختلاف خلال المتابعة بين الأشخاص ذوي الأضداد والأشخاص بدون أضداد.
- بينت متابعة المرضى اختفاء الأضداد الذاتية الجائلة عندما تكون المعالجة فعالة، واستمرارها في حال ثبات أو تطور الورم.

5-3 العوامل النسيجية المرضية

5-3-1 النمط النسيجي ومتغيراته

- تمثل السرطانات الحليمية الشكل الأكثر شيوعاً لسرطان الدرق (حوالي **70%**) في المناطق ذات الوارد اليودي الكافي.

- إن النسبة المئوية للأشكال الحليمية، في حال عوز اليود، أقل من نسبة السرطانات الجريبية و اللامصنعة.
- بشكل عام، للسرطانات الحليمية إنذار أفضل من السرطانات الجريبية في أغلب الدراسات، ولكن يوجد استثناء.
- من الصعب مقارنة الدراسات المختلفة بسبب النسبة المئوية المختلفة للسرطانات الجريبية ذات الغزو الضعيف. وإن الأهم هو وجود بعض تحت المجموعات النسيجية لأشكال السرطان المتمايزة التي تترافق بإنذار سيئ.
- من بين السرطانات الحليمية، تترافق الأشكال الحاوية على خلايا عالية أو أسطوانية أو أليفة للحمض مع إنذار سيئ، في حين تترافق الأشكال المغلفة بمحفظة و الأشكال الجريبية المتغيرة مع إنذار جيد حيث للأشكال المصلبة المنتشرة إنذاراً أسوأ من الأشكال الكلاسيكية.
- من بين الأشكال الكلاسيكية، أن نميز الأشكال ذات الغزو الضعيف التي تتمتع بإنذار جيد عن الأشكال المترافقة بغزو كبير وذات الإنذار الأسوأ.
- للغزو الوعائي تأثير إنذاري هام: يسوء الإنذار بازدياد حجم الغزو الوعائي، ولكن مستوى الغزو، الذي يصبح اعتباراً منه الإنذار سيئاً، غير محدد بوضوح.
- تترافق السرطانات ذات الخلايا الأليفة للحمض، والسرطانات قليلة التمايز، والسرطانات الجزيرية insulaires بإنذار سيئ. وهي ذات تمايز بيوكيميائي ضعيف مع تعبير ضعيف للتيروغلوبيولين وتثبيت أقل شيوعاً وشدة لليود 131 و لا توجد علاقة صارمة بين درجة الغزو والتمايز من وجهة نظر إنذارية و لكن يجب أخذ هذين المعيارين بالحسبان.
- يجب أن يدعو وجود بؤرة حتى لو كانت مجهرية للخلايا اللامتمايزة في قلب سرطان متمايز لاعتباره سرطاناً لا مصنعاً، له نفس إنذاره ومعالجته.

5-3-2 درجة التمايز الخلوي والصيغة الصبغية ploïdie

- إن لدرجة تمايز الخلايا تأثير إنذاري حاسم في حالة السرطان الحليمي والسرطان الجريبي.
- في دراسة Clinic-Mayo، كانت لدرجة تمايز الخلايا (كما قدرت وفق تصنيف Broder تبعاً لمظاهر النوى والسيتوبلازما وعدد الانقسامات الخيطية) قيمة إنذارية في السرطانات الحليمية، وقد أثبت ذلك في ثلاث دراسات أخرى و لا يستعمل هذا المعيار إلا بشكل قليل جداً بسبب تعقيده.

- إن لمحتوى الخلايا من DNA، أو Ploïdie، قيمة إنذارية في عدة أورام و قد أثبت ذلك في سرطانات الدرق المتمايزة، حيث إن محتوى الخلايا الشاذ من DNA عامل إنذار سيئ في الدراسة.
- في دراسة Clinic-Mayo، يترافق المحتوى الشاذ من DNA مع خطر وفاة مرتفع، على الأقل في تحت مجموعة السرطانات الحليمية ذات الخطر المرتفع.
- يترافق اختلال المحتوى الصبغية aneu Ploïdie، في السرطانات ذات الخلايا الأليفة للحمض، مع خطر وفاة مرتفع. لكن في السرطانات الجريبية الأخرى تكون الأهمية الإنذارية لمحتوى DNA غير واضحة.
- تسمح دراسة محتوى DNA بقياس أشكال الخلايا على صفائح أو بقياس أشكال الخلايا Cytomorphométrie بالحصول على معلومات إنذارية إضافية إلى العوامل الإنذارية الأخرى.

5-4 الكتلة الورمية

- يأخذ تقييم الكتلة الورمية في حسبانه قطر الورم الدرقي، وامتداده الموضعي- الناحي، والنقائل البعيدة. وذلك بسبب الاختلافات الكبيرة في الكتلة الورمية الدرقية عند التشخيص (من السرطان الدقيق المفرد إلى الورم الكبير الراشح عبر الأنسجة الرخوة للعنق مع نقائل بعيدة).
- من المهم دراسة تأثير الكتلة الورمية على الإنذار واختيار الاستطبابات العلاجية الأمثل.

5-4-1 الورم الدرقي

- يمكن أن يقيس الورم الدرقي أقل من 1 سم (سرطان دقيق)، ولكن يمكن أن يصل حتى 6 سم أو أكثر.
- قبل إدخال الإيكوغرافي في الروتين السريري، نادراً ما كانت تكتشف الأورام 1 سم أو أقل بواسطة الفحص السريري، ولكن في أغلب الأحيان كان يتم التشخيص بالفحص النسيجي لقطعة درق مستأصلة لأسباب مرضية أخرى. ولهذه الأسباب، سميت سرطانات الدرق المختفية، وهو تعبير يفضل تغييره إلى السرطان بالسرطان الدقيق. ويستخدم بعض المؤلفون مصطلح سرطان صغير، في نفس مكان السرطان الدقيق.

- حالياً، تكتشف العقد أكثر فأكثر بفضل الإيكوغرافي وتصنف كسرطان بعد البزل بالإبرة الدقيقة والفحص الخلوي.
- للسرطانات الدقيقة إنذار ممتاز، على مستوى الحياة العامة والحياة بدون نكس.
- أوضح العديد من دراسات سرطان الدرق أن خطر الوفاة بسرطان الدرق، والنكس الموضعي- الناحي، والنقائل البعيدة يزداد بزيادة قطر الورم الدرقي.
- وصفت علاقة خطية بين قطر الورم وخطر الوفاة الناتجة عن السرطان. في جميع الدراسات باستثناء واحدة
- لهذا العامل (قطر الورم) قيمة توقعية أهم بالنسبة للسرطانات الحليمية من السرطانات الجريبية، حيث تسبق درجة التمايز وأهمية الغزو الوعائي والمحفظي بالأهمية قطر الورم.

5-4-2 المركزية المتعددة

- إن تعدد المركزية شائع في حالة السرطان الحليمي وهو نادر في حالة السرطان الجريبي وتبعاً لعدد المقاطع النسيجية المجراة وقطر الورم الدرقي الرئيسي.
- تلاحظ المركزية المتعددة بالنسبة للسرطانات الحليمية بنسب متغيرة جداً، تتراوح من 20% في حالة السرطان الروتيني إلى 80% في حالة البحث المنهجي بالمقاطع الميلليمترية.
- مهما كان التعبير عن النقائل سواء داخل الدرقية أو في البؤر السرطانية الأولية المتعددة، تترافق المركزية المتعددة بمعدل مرتفع من النقائل العقدية، واستمرار المرض بعد المعالجة الأولية، والنكس الموضعي-الناحي، والنقائل البعيدة، والوفاة.
- مهما كان حجم الورم الدرقي، يترافق تعدد المركزية في فص درقي مع تواتر عالي لحدوث الغزو ثنائي الجانب للغدة الدرقية. وهذا يفسر لماذا أن النكس والوفاة الناتجان عن السرطان أقل شيوعاً بعد استئصال الدرق التام من الجراحة الأقل امتداداً.
- إن التأثير الإنذاري لتعدد المركزية غير كامل الوضوح، لأنه يرتبط بشدة مع العوامل الإنذارية الأخرى ويعتمد على مساحة الاستئصال الجراحي.

5-4-3 الغزو خارج المحفظي

- إن غزو المحفظة الدرقية والغزو خارج الدرقي هما عامل إنذاري سيئ مستقل عن طبيعة السرطانات الحليمية أوالجريبية.

- يوجد هذا الغزو في 5-10% من السرطانات الحليمية و3-5% من السرطانات الحويصلية.
- يرتبط الغزو بقيم مرتفعة للنكس الموضعي، والنقائل البعيدة، والوفاة الناتجة عن السرطان.
- للغزو المقتصر على محفظة الدرق، بدون غزو خارج درقي (لنسج العنق الرخوة)، نفس القيمة الإنذارية للغزو خارج الدرقي الأسوأ.

5-4-4 النقائل العقدية

- النقائل العقدية شائعة في حالة السرطان الحليمي؛ وهي من رتبة 35-60% حسب الدراسات، وأقل شيوعاً بكثير في حالة السرطان الجريبي (حوالي 15-20%). يمكن مشاهدة النقائل العقدية مهما كان حجم الورم.
- يدور النقاش منذ عدة سنوات حول تأثيرها الإنذاري، و لقد اقترحت دراسات قديمة أن النقائل العقدية للسرطانات الحليمية تترافق بإنذار جيد.
- مع ذلك، بينت أغلب الدراسات الحديثة أن النقائل العقدية، ولاسيما الكبيرة الحجم، تترافق بخطر زائد للنكس الموضعي-الناحي والموت، حتى لدى المرضى الذين لا يبدون غزواً خارج درقي.
- في دراسة لجامعة ولاية أوهايو، كان وجود الآفات الغدية النقائلية، عندما تكون كبيرة الحجم، ثنائية الجانب أو ذات مقر منصفي، عاملاً إنذارياً مستقلاً عن الوفاة بالسرطان.
- في دراسة لمهعد غوستاف روسو الفرنسي IGR، تشكل النقائل العقدية القابلة للجس عامل خطر مستقل عن النكس والوفاة بالسرطان.
- في دراسة لمعهد الغدد الصم في Pise، ومن بين 191 مريض ذي نقائل عقدية بدئية، لم يحدث النكس لدى 32 خضعوا للمعالجة البدئية، 8 طوروا نقائل بعيدة، و6 توفوا بالسرطان، مع متابعة متوسطة لــ 5.8 سنوات. كانت الوفاة مرتفعة بالرغم من أن المتابعة كانت قصيرة نسبياً.
- يجب الإشارة أنه علاوة على وجود أو غياب النقائل العقدية، فإن لمقرها، وعددها، وحجمها، ووجود تمزق محفظي، تأثير إنذاري هام.

5-4-5 النقائل البعيدة

- في جميع الدراسات، ترافق وجود نقائل بعيدة خلال التشخيص مع إنذار سيئ، في حالة السرطان الجريبي وكذلك الحليمي، و تكون الوفاة الناتجة عن السرطان من رتبة 40% لـ 5 سنوات و70% لـ 15سنة.
- بينت الدراسات أنه في حالة اكتشاف النقائل البعيدة، تترافق العوامل التالية بإنذار جيد:
  1. العمر اليافع الشاب.
  2. بنية نسيجية متمايزة جيداً.
  3. مقر رئوي (وليس عظمي).
  4. حجم صغير.
  5. تثبيت اليود 131.
- تبين الدراسات أيضاً، أنه عند أخذ دليل الكتلة الورمية النقائلية بعين الاعتبار، فإن هذا الدليل إنذاري، في حين أن مقر النقائل (الرئوي أو العظمي) ليس كذلك، ويؤكد التأثير الإنذاري المستقل للعوامل الأخرى.
- تلاحظ الحياة الأفضل لدى الأشخاص الشباب ذوي النقائل غير المرئية بالإيكوغرافي المعياري والمثبتة بفحص التصوير الومضاني لكامل الجسم.

5-5 العوامل الجزيئية

- سمحت دراسة المورثات الورمية ومضاداها بتحسين معرفة إمراضية السرطانات الدرقية المتمايزة. كان الدور الإنذاري لهذه الشذوذات موضوع العديد من الدراسات.
- يترافق الإنذار السيئ مع فقدان التعبير عن واسمات التمايز كمستقبل TSH، والتيروغلوبيولين، والبيروكسيداز، كما يلاحظ في السرطانات اللامصنعة.
- أثبت حدوث الطفرات الجسدية في المورثة P53 فقط في السرطانات قليلة التمايز ذات الإنذار غير الجيد، وفي السرطانات اللامصنعة. والأمر نفسه عند دراسة التراكم النووي للبروتين P53 المقيس بواسطة الكيمياء النسيجية-المناعية.

- أثبت حدوث طفرات دقيقة وفرط تعبير عن الجينات ras في السرطانات الجريبية، وهي مرتبطة بإنذار سيئ. كما أن فرط التعبير عن الجينة myc مرتبط بعدوانية السرطانات الدرقية.
- تبين هذه المعطيات الأساسية أن دراسة المورثات الورمية ومضاداها ستسمح بتحديد الإنذار بشكل أفضل في المستقبل، وذلك بتحسين المعرفة بالمنشأ المرضي لهذه السرطانات.

5-6 العوامل الإنذارية المرتبطة بالمعالجة

5-6-1 مساحة الجراحة البدئية

- يمكن أن يرتبط حدوث النكوس الموضعية والنقائل البعيدة بتأخر التشخيص (لأكثر من سنة)، أو عدوانية السرطان. ويمكن أن يرتبط بمعالجة أولية سيئة.
- يعتقد العديد من السريريين أن الاستئصال الجراحي الكامل، مع بكورة التشخيص، عامل إنذاري هام بالنسبة للنكس و البقاء على الحياة.
- في حال السرطان السريري، يُنقص استئصال الدرق الكامل (أو تحت الكامل) بشكل هام خطر النكس ويحسن الحياة، مقارنة بالتداخلات الأقل مساحة، دون أن يزيد الاختلاطات الجراحية. وينصح بهذا الاستئصال أغلب المؤلفين من أجل جميع السرطانات المتمايزة، باستثناء السرطانات الدقيقة وحيدة البؤرة وداخل الفصية.
- أثبت العديد من الدراسات التأثير الإنذاري السيئ للاستئصال الجراحي الناقص للنسيج التنشُّئي العنقي، عندما يرتبط بامتداد موضعي- ناحي هام للمرض.
- تبقى أهمية الاستئصال العقدي بالنسبة للنكس والبقاء على قيد الحياة خاضعة للنقاش.

5-6-2 المعالجة باليود 131 بعد الجراحة

- توصف المعالجة باليود 131 في حالة سرطان الدرق المتمايز للأسباب التالية:

1. يزيد تدمير البقايا الدرقية الموجودة بعد الجراحة حساسية فحوص التصوير الومضاني للجسم بأكمله باليود 131 و من نوعية معايرة التيروغلوبيولين.
2. يسمح تشعيع البؤر التنشئية بتدمير البقايا الورمية، وينقص خطر النكس.
3. يمكن إجراء فحص تصويري ومضاني للجسم بأكمله بحساسية عالية بسبب الفعالية الكبيرة المعطاة.

- بيّن العديد من الدراسات أهمية العلاج باليود 131، بالنسبة للنكس والحياة لدى المرضى الذين لديهم ورم يزيد قطره على 1.5 سم أو في حالة العوامل الإنذارية السيئة او الاستئصال غير الكامل.
- بالعكس فإن الحياة (بعد الاستئصال الجراحي الكامل للورم و العوامل الإنذارية الجيدة) جيدة، ويمكن تحسينها بصعوبة بالمعالجة بواسطة اليود 131.

5-7 الواسمات الورمية

- إن قيمة التيروغلوبيولين المقيسة في السيروم بعد شهر من المعالجة الأولية قيمة إنذارية جيدة على التطور اللاحق.
- عندما تكون المعالجة الجراحية كاملة، فإن للتثبت من قيمة التيروغلوبولين Tg غير القابلة للكشف بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية قيمة توقعية ممتازة لشفاء حاسم.
- على العكس، يتطلب استمرار قيمة التيروغلوبولين Tg المرتفعة لعدة أشهر بعد المعالجة البدئية استقصاءاً كاملاً يتضمن بشكل خاص إعطاء جرعة علاجية باليود 131، لأن ذلك يدل على استمرار النسيج التنشئي، ويجب أن يدعو للتخوف من النكس السريري اللاحق.

5-8 أنظمة الحصيلة الإنذارية

- إن أنظمة الحصيلة الإنذارية والتي تقوم على تحليل العديد من العوامل الإنذارية لمرات عديدة، تسمح بتمييز مجموعات المرضى ذوي خطر النكس الضعيف عن خطر الموت بسرطان الدرق.
- في كل نظام، يوزن كل عامل بحسب أهميته. سمحت الدراسات المقارنة بربط الحصيلة score مع الإنذار. وبالتالي يمكن حساب الحصيلة لكل مريض، مما يسمح بتوقع الإنذار على المدى الطويل.
- وصف العديد من أنظمة الحصيلة:

أولاً : نظام المنظمة الأوروبية للبحث في معالجة للسرطان (OERTC)

- نشر هذا النظام في عام 1979 انطلاقاً من تحليل العوامل الإنذارية لـــ 507 مريض مصابين بسرطان درق من جميع الأنماط النسيجية، وأتوا من 23 مشفى أوروبي.

- يأخذ هذا النظام بحسبانه عمر المريض حين اكتشاف السرطان وجنسه والنمط النسيجي الرئيسي والغزو خارج الدرقي والنقائل البعيدة.
- كانت نسبة البقاء على قيد الحياة لـ 5 سنوات لدى مجموعات المرضى الخمسة :
  1. 95% في المجموعة الأولى، ذات الحال الأفضل (50 > Score).
  2. 80% في المجموعة الثانية (Score 50-65).
  3. 51% في المجموعة الثالثة (Scor 66-83).
  4. 33% في المجموعة الرابعة (Score 84-104).
  5. 5% في المجموعة الخامسة، ذات الحال الأسوأ (Score ≥109).
- إن نظام الحصيلة Score هذا ضعيف الموثوقية بسبب الفترة القصيرة للمتابعة (5 سنوات)، واشتمال الدراسة على مرضى مصابين بالسرطان اللبي (النخاعي) أو اللامصنع.
- حُسِّن هذا النظام في عام 1986 مع تحديد الدراسات لدى المرضى المصابين بسرطان درق متمايز، مما سمح بالتعرف على عوامل جديدة للخطر.

الجدول 2-5 : نظام الدرجات الإنذارية للمنظمة الأوربية لمعالجة السرطان الدرقي OERTC

العمر خلال التشخيص (بالسنوات):

+12 إذا كان الجنس ذكر.

+10 إذا كان السرطان اللبي (النخاعي).

+10 في حال السرطان الجريبي قليل التمايز.

+45 في حال السرطان اللامصنع.

+10 في حال الغزو خارج الدرقي.

+15 في حال نقيلة بعيدة وحيدة.

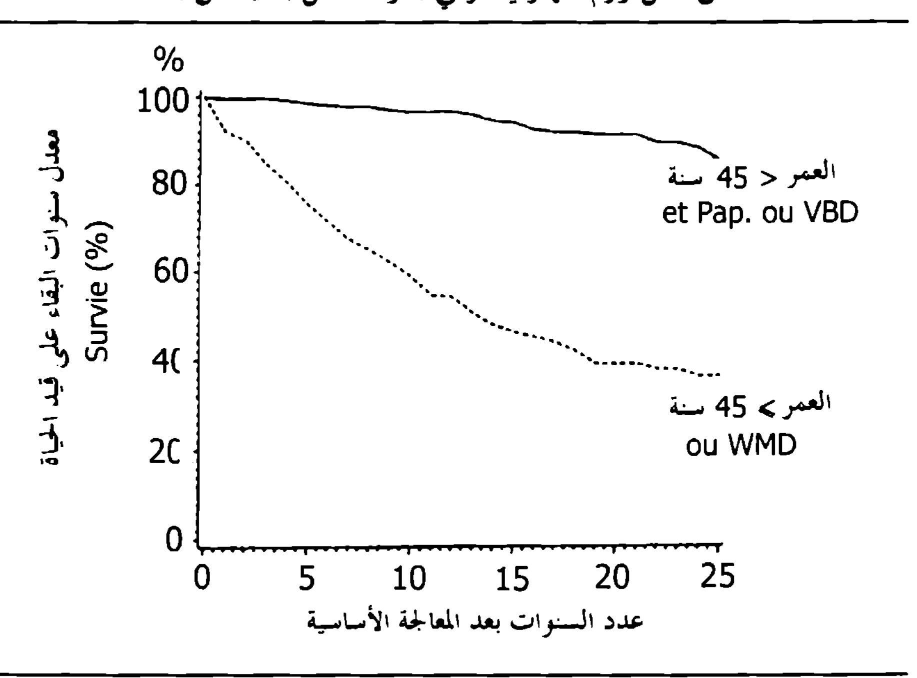
+30 في حال النقائل البعيدة المتعددة.

ثانياً: نظام معهد غوستاف روسو الفرنسي Gustave Roussy (IGR)

- في عام **1985** اعتباراً من سرطانات الدرق المتمايزة بدون نقائل بدئية بعيدة متابعة في هذا المعهد، أُخذ بعين الاعتبار العاملان الإنذاريان الرئيسان للدراسة، وهما العمر عند التشخيص والنمط النسيجي للورم الدرقي، مما أدى إلى تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

1. الإنذار جيد لدى المرضى المصابين بسرطان جيد التمايز (حليمي أو جريبي) الذين يقل عمرهم عن **45** سنة حين التشخيص: يمثلون **80%** من المرضى، نسبة الوفاة الناتجة عن السرطان **2%** بعد **25** سنة، والنكس قابل للشفاء غالباً.
2. الإنذار أسوأ لدى المرضى الذين يزيد عمرهم عن **45** سنة عند التشخيص أو الذين لديهم سرطان جريبي قليل التمايز أو غازي، نسبة الوفاة المرتبطة بالسرطان **30%** بعد **25** سنة، والنكس غالباً غير قابل للشفاء.

الصورة **5-1** : معدل البقاء على الحياة لمرضى معهد غوستاف روسو الفرنسي من أجل ورم ظهاري درقي بدون نقائل بدئية عن بعد



- يجب أن نلاحظ أن حجم الورم الدرقي لم يؤخذ بعين الاعتبار في تحليل OERTC ولا IGR: ولكن البروتوكولات المهعد تتطور حيث تؤخذ خصائص الورم الدرقي، اليوم في IGR لدى المرضى الذين يقل عمرهم عن 45 سنة والمصابين بسرطان قليل التمايز، بعين الاعتبار، وذلك بالتوافق مع تصنيف TNM، من أجل تقرير المعالجة البدئية والمراقبة اللاحقة.

ثالثا: تصنيف TNM للاتحاد العالمي ضد السرطان

- في عام 1987 وروجع في عام 1993. ويعترف به على المستوى العالمي كنظام مرجعي.
- في نظام TNM، تصنف سرطانات الدرق المتمايزة بشكل مختلف عن السرطانات اللبية (النخاعية) واللامصنعة. يقوم هذا النظام على أساس 3 عوامل:
  1. خصائص الورم الدرقي (T).
  2. وجود العقد النقائلية (N).
  3. النقائل البعيدة (M).
- يأخذ بعين الاعتبار أيضاً العمر خلال التشخيص (أصغر أو أكبر من 45 سنة).
- إن خصائص الورم التي تؤخذ بعين الاعتبار هي الحجم أو القطر
  - T1: القطر أقل أو يساوي 1 سم.
  - T2: القطر أكبر من 1سم ولكنه أقل من 4 سم.
  - T3: القطر أكبر من 4 سم.
  - T4: الغزو خارج الدرقي.
- تسمح هذه العوامل بتحديد 4 مراحل للشدة المتزايدة.

الجدول 3-5 : نظام TNM للاتحاد العالمي لمعالجة السرطان

كما هو مقرر في مراجعة 1993

STADE	سرطان جريبي أو سرطان حليمي		سرطان نخاعي	سرطان لا مصنع
	العمر <45 سنة	العمر >45 سنة		
I	M0	T1	T1	كل المرضى
II	M1	T2-T3	T2-4	
III		T4 ou N1	N1	
IV		M1	M1	

رابعاً: نظام AMES، الموضوع في عام 1988

- هو اشتراك العمر عند التشخيص، مع وجود النقائل البعيدة، والغزو المحفظي وخارج الدرقي، وقطر الورم الدرقي.
- يسمح هذا النظام بتحديد، من بين السرطانات الحليمية والسرطانات الجريبية:

1. مجموعة ذات الخطورة القليلة، الذين لديهم نسبة الوفاة على المدى الطويل 1.8% ويمثلون 80% من المرضى.
2. مجموعة ذات الخطورة العالية، الذين نسبة الوفاة لديهم 46% وقد زاد أخذ الصيغة الصبغية بالاعتبار حالياً (نظام DAMES) مما يحسن القيمة التوقعية.

الجدول 4-5 : نظام AMES (مركز لاهاي) تعريف المجموعة ذات الخطر المرتفع

النقائل البعيدة مهما كان العمر

الجنس المذكر فوق عمر الأربعين والنساء الأكثر عمراً عن 50 سنة مع:

1. سرطان حليمي والغزو خارج الدرق.

   سرطان جريبي والغزو لمحفظة الورم

2. الورم الذي يقيس أكبر من 5 سم قطراً.

خامساً: النظام المطور في جامعة شيكاغو عام 1990

- يسمح بوصف أربع مراتب سريرية، ويقوم هذا النظام على امتداد المرضى فقط:

1. المرتبة الأولى المرضى المصابين بورم داخل درقي.
2. المرتبة الثانية المرضى الحاملين لنقائل عقدية.
3. المرتبة الثالثة المرضى الحاملين لورم يغزو النسج حول الدرقية، والمرضى المصابين بآفات غدية نقائلية لا يمكن استئصالها.
4. المرتبة الرابعة المرضى الحاملين لنقائل بعيدة.

- بعد متابعة وسطية لمدة 12 سنة، كانت نسبة الوفاة الناتجة عن السرطان وقيمة النكس:

آ) 0.8%و9.3% بالنسبة للمرتبة I.

ب) 3.4%و23.6% بالنسبة للمرتبة II.

ج) 13.8%و89.5% بالنسبة للمرتبة III.

د) 70% و90% بالنسبة للمرتبة IIII.

- تمثل المراتب I وII 92% من المرضى.
- إن ميزة هذا النظام هي بساطته.

سادساً: أنظمة AGES وMACIS

- وصفت أنظمة AGES في عام 1987 اعتباراً من السرطانات الحليمية المعالجة في أمريكا Clinic-Mayo.
- أخذت 4 متغيرات بعين الاعتبار: العمر ودرجة التمايز الخلوي (وفق تصنيف Border) وامتداد الورم (الغزو الموضعي والنقائل البعيدة) وحجم (قياس) الورم.
- يسمح هذا النظام بتمييز أربع مجموعات من المرضى ذوي إنذار مختلف جداً بحسب الإنذار على المدى الطويل:

آ) المجموعة I: (86% من المرضى)، ذوي حصيلة أقل من 4، نسبة الوفاة الناتجة عن السرطان 1% لعمر 25 سنة.

ب) المجموعة II: (الحصيلة 4.0-5.0) 24% من المرضى.

ت) المجموعة III: (الحصيلة 5-6) 49%.

ث) المجموعة IIII: (الحصيلة > 6) 93%.

- اقترح نفس المؤلفين في عام 1993 نظاماً آخر لا يأخذ في حسبانه التمايز الخلوي، وهو قليل الاستعمال بسبب تعقيده، ويقوم على أساس:

1. وجود نقائل البعيدة.
2. العمر.
3. خصائص الاستئصال الجراحي التام.
4. غزو النسج خارج الدرقية.
5. حجم الورم (MACIS).

- إن نسبة البقاء على قيد الحياة بالنسبة للحصيلة score :

آ) حصيلة Score أقل من 6 هي 99%.

ب) حصيلة Score تتراوح بين 6 و6.99 هي 89%.

ج) حصيلة Score تتراوح بين 7 و7.99 هي 56%.

د) حصيلة Score تزيد على 8 هي 24%.

جدول 5-5 : أنظمة AGES (Mayo Clinic)

0.05 ×	العمر بالسنوات (إذا كان العمر أكبر من 40 سنة)
+0.2 ×	قطر الورم الدرقي الأكبر.
+1	إذا كانت درجة التمايز الورمي من الرتبة 2.
أو +3	إذا كانت درجة التمايز الورمي من الرتبة 3 أو 4.
+1	إذا كان الغزو خارج درقي.
+3	في حال النقائل البعيدة.

جدول 5-6 : أنظمة MACIS (Mayo Clinic)

3.1	(إذا كان العمر ≥ 39 سنة) أو 0.08 × العمر (إذا كان العمر ≤ 40 سنة).
+0.3	× قطر الورم (بالسنتيمتر).
+1	إذا كان الاستئصال غير كامل.
+1	في حال الغزو خارج الدرقي.
+3	في حال النقائل البعيدة.

سابعاً: نظام حصيلة جامعة ولاية أوهايو

- لا يأخذ في حسبانه العمر حين التشخيص.
- ميزت 4 مراحل تبعاً لحجم الورم والنقائل العقدية وتعدد المركزية والغزو خارج الدرقي والنقائل البعيدة.
- بعد 30 سنة، كانت قيمة النكس ونسبة الوفاة الناتجة عن السرطان على التوالي:

آ) 8% و0% في المرحلة I (13% من المرضى).

ب) 31% و 6% في المرحلة الثانية (70% من المرضى).

ج) 36% و14% في المرحلة الثالثة (15% من المرضى).

د) 62% و65% في المرحلة الرابعة (2% من المرضى).

- إن ميزة هذا النظام هي بساطته أيضاً.

الجدول 5-7 : نظام درجات الإنذار المقدم من جامعة ولاية أوهايو

Stades*	1	2	3	4
القطر أو الطول	1.5	1.5-4,4	≥ 4.5	+/-
النقائل العقدية	0	+	+/-	+/-
تعدد المركزية	0	+	+/-	+/-
الغزو خارج الدرقي	0	0	+	+/-
النقائل البعيدة	0	0	0	+

* عامل لم يؤخذ بالحسبان = ± / موجود = + / غائب = 0

5-9 خاتمة

- بينت الدراسات القيمة الإنذارية المستقلة لثلاثة عوامل إنذارية رئيسية وهي العمر والنمط النسيجي للورم الدرقي والكتلة الورمية.
- إن العوامل الأخرى الدالة في الدراسة، والتي يبدو ظاهرياً أنها ترتبط بالعوامل السابقة، ليس لها قيمة إنذارية مستقلة.
- تسهل أنظمة الحصيلة الإنذارية Scores المتعددة في الواقع العملي، تمييز مجموعة مرضى، تمثل 80% أو أكثر من المرضى المدروسين الذين يكون لديهم خطر الوفاة بسرطان الدرق على المدى الطويل أقل من 1-2% أما المرضى الآخرون فالإنذار لديهم محدود أكثر.
- يجب أن نلاحظ أنه تم الحصول على هذه النتائج بالرغم من الاختلافات في العوامل الإنذارية المدروسة، وهي ظاهرة تنسب إلى استقلال هذه العوامل.
- يقوم اختيار نظام الحصيلة الإنذارية حالياً على خبرة كل مركز. مهما كان النظام المستخدم، فإنه سيقود للمعالجة في البداية والمراقبة اللاحقة.

الفصل السادس

المعالجة البدئية

6-1 مقدمة

- تعتمد المعالجة البدئية لسرطانات الدرق على امتداد المرض والعوامل الإنذارية. وهي تتضمن:
  - الجراحة: التي تشكل في جميع الحالات الفعل العلاجي الأساسي الأول.
  - إعطاء معالجة باليود 131 بعد الجراحة الاستئصالية، عندما تكون العوامل الإنذارية سيئة؛
  - في حالات نادرة، المعالجة الشعاعية الخارجية.
- سنتطرق لكل واحدة من هذه الوسائط العلاجية واستطباباتها ونماذجها العملية.

6-2 المعالجة الجراحية

- تشكل الجراحة المعالجة الرئيسية للسرطانات الدرقية المتمايزة. يجب أن يجريها جراح خبير. وتتضمن عدة مراحل:
  - التقييم قبل الجراحي.
  - العمل الجراحي.
  - المرحلة ما بعد الجراحية.

6-2-1 التقييم قبل الجراحي والمعلومات عن المريض

- تشرح استطبابات وطبيعة العمل الجراحي بوضوح للمريض. ولاسيما عندما يشك الفحص الخلوي أن الآفة خبيثة. تشرح خطورة الاختلاطات.

- يتم إعلام المرضى الذين يتوقع إجراء استئصال الدرق الكامل لديهم بضرورة المعالجة اليومية طوال الحياة بالليفوتيروكسين. عند احتمال السرطان، يشرح مجموع البروتوكول.
- يبحث الاستقصاء العام عن مرض تطوري (يجب معالجته) و عن عوامل الخطورة للتخدير العام. يتم جرد المعالجات الحالية. توقف المعالجات غير المتوافقة مع استخدام المخدر أو تستبدل.
- توقف المعالجات بالأسبرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية قبل أسبوع من التداخل، بسبب الخطر النزفي الذي يمكن أن تحرضه.
- تقيم حركية الحبال الصوتية بفحص تنظيري للحنجرة مباشرة أو غير مباشرة. لا بد من إجراء هذا الاختبار في حالة خشونة الصوت أو تغيره أو في حالة التداخل الجراحي السابق على الدرق.

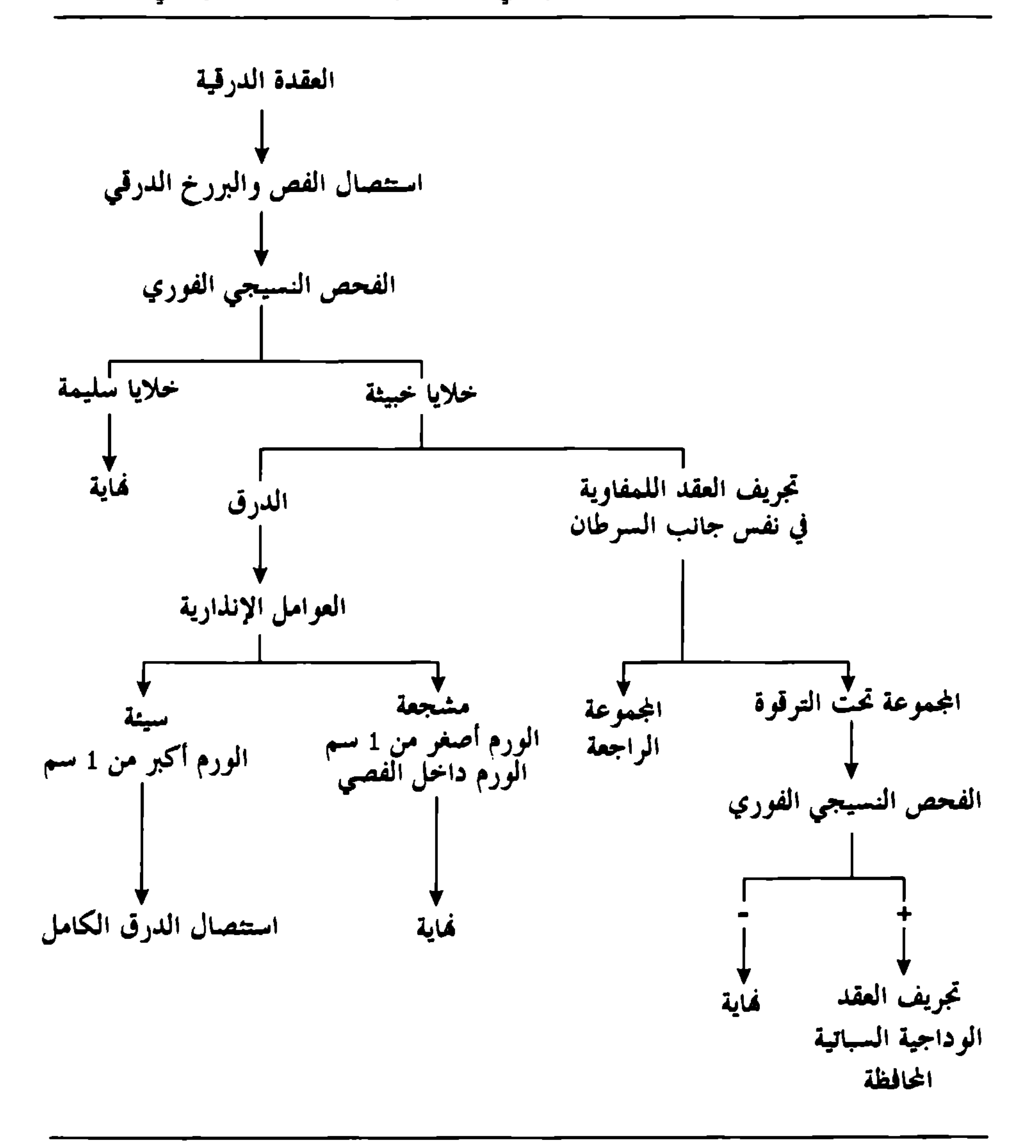
6-2-2 جراحة الدرق

- تتضمن المعالجة الجراحية لسرطان الدرق عملاً جراحياً على الدرق وعمل على العقد العنقية.
- تتعلق مساحة الجراحة بالعوامل الإنذارية، والامتداد الموضعي -الناحي للسرطان والموثق بالفحوص النسيجية خلال الجراحة، وضرورة المعالجة الجراحية الكاملة في الوقت المحدد ما أمكن، وضرورة إنقاص احتمال الوفاة الناتجة عن الجراحة ما أمكن.
- كانت مساحة الجراحة موضوعاً للعديد من النقاشات، ولكن يوجد حالياً إجماع عام سواءاً بالنسبة لجراحة الدرق أو جراحة العقد، والفروق ضئيلة بين البروتوكولات.

6-2-2-1 مساحة الجراحة الدرقية

- إن استئصال الورم (الاستئصال المحدود للعقدة الدرقية) واستئصال الفص الجزئي (استئصال جزء من أحد فصي الدرق). هي تداخلات غير كافية لأنها تعرض لخطر نكس مرتفع للبقايا الدرقية أحادية الجانب، ونسبة وفاة أعلى في حال إعادة التداخل.
- إن المساحة الأصغرية للاستئصال الجراحي بالنسبة للعقدة الدرقية هي استئصال الفص الكامل (أو استئصال نصف الدرق). يكمل باستئصال البرزخ والثلث الداخلي للفص المقابل والقناة الدرقية اللسانية.

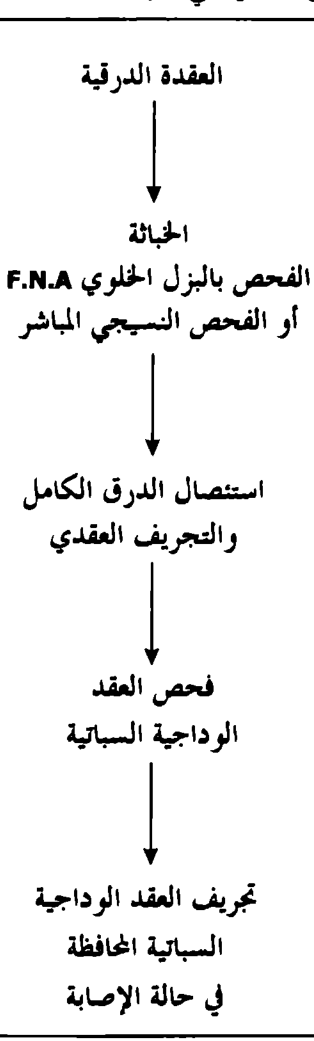
الصورة 6-1 : البروتوكول الجراحي لمعهد غوستاف روسو الفرنسي



- يسمح الفحص النسيجي (الفوري) أثناء العمل الجراحي ومن خلال مقاطع متعددة للعقدة الدرقية بالتحقق من النمط النسيجي للورم و حجم امتداده في مستوى الفص أو البرزخ.

- مصداقية الفحص النسيجي جيدة و الأخطاء أقل من 20% حيث يتعلق الأمر بالأورام الدرقية ذات البنية النسيجية الجريبية المعتبرة سليمة لدى الفحص الفوري ولكن يكتشف أنها خبيثة، وبشكل عام ذات غزو أصغري، حين الفحص النهائي.
- يميز العصب الراجع ولا يمس، كما تميز الغدد مجاورة الدرق وتترك في مكانها، أو تغرس ذاتياً.
- يجرى استئصال الدرق الكلي لدى أغلب المرضى الذين يبدون سرطان درق سريري. و يبدأ التداخل باستئصال الفص من جانب العقدة المتكوك بها، وعندما يبين الفحص الخلوي قبل التدخل الجراحي لناتج البزل الخلوي مظاهر سرطان حليمي أو عندما يثبت الفحص النسيجي المزامن تشخيص السرطان الدرقي، يجرى استئصال الفص المقابل كلياً، ويضاف إليه استئصال عقدي في نفس الجانب.
- يجرى فحص نسيجي مزامن للفص المقابل، لأن غزوه يبين حالة العقد اللمفاوية في الجانب المقابل.
- يفضل بعض الجراحين إجراء استئصال الدرق تحت الكلي الذي يترك 2-3 غ من النسيج الدرقي.
- إن احتمال الوفاة الناتج عن استئصال الدرق الكلي ضعيف عند إجرائه من قبل جراح خبير. يجب ألا يمس العصبان الراجعان؛ يجري تقييم للغدد نظيرة الدرقية بمساعدة التلوين بأزرق الميتلين، و تفحص نظائر الدرق المستأصلة بالفحص الفوري، في حالة الشك التشخيصي من أجل تمييزها عن النقيلة العقدية، ثم تقطع بشكل صفيحات بثخانة 1 ملم وتغرس ذاتياً في مقرات في العضلة القصية الترقوية الخشائية.
- في حال وجود آفة في العصب الراجع في الاستئصال البدئي للفص، من الحكمة أن لا نجري إلا استئصالاً تحت كلي للفص المقابل حيث يترك صفيحة خلفية من النسيج الدرقي في مكانها.
- يجب أن تكون الجراحة الدرقية كاملة، وهذا ربما يقود (بحسب الامتداد الموضعي لسرطان الدرق) إلى استئصال موسّع للأعضاء المجاورة والعضلات والرغامى والمريء، ونادراً ما يدعو إلى حركات أكثر استئصالية كاستئصال الحنجرة تحت الكلي أو الكلي، واستئصال البلعوم والحنجرة، وحتى استئصال الحنجرة.

الصورة 2-6 : البروتوكول الجراحي لمعهد الغدد الصم لمركز Pice الإيطالي



6-2-2-2 *الدلائل التي هي في مصلحة استئصال الدرق الكامل*

- توجد 4 دلائل في مصلحة استئصال الدرق الكامل:

1. إن نسبة الوفاة الناتجة عن استئصال الدرق الكامل ضعيفة حالياً عند إجرائها من قبل جراح خبير.

2. لا بد من المعالجة بواسطة FT4 طوال الحياة، حتى بعد التداخل الجراحي المحدود (استئصال الفص). ومن وجهة النظر هذه، فإن استئصال الدرق الكامل لا يضيف عبء إضافي للمعالجة الدوائية.

3. في 20% من الحالات يكون السرطان الحليمي السريري الدرقي متعدد البؤر أو ثنائي البؤرة. ففي حالة الاستئصال الفصي، يحدث النكس السريري في الفص المقابل لدى 5-25% من المرضى. لكن ينقص استئصال الدرق الكلي أو تحت الكلي خطر النكس في الجانب المقابل مقارنة باستئصالات الدرقية الأقل امتداداً.

- لذلك، كانت النكوس، في دراسة Clinic–Mayo (مركز متخصص في الولايات المتحدة الأمريكية في الغدة الدرقية)، للسرطانات الحليمية، في السنتين الأوليتين أكثر شيوعاً بـــ 4 أضعاف (في حالة الاستئصال الفصي) من حالة بعد استئصال الدرق الكلي أو تحت الكلي (26% و6% على التوالي، P = 0.01).

- في دراسة أخرى لنفس المركز، لدى المرضى ذوي عوامل الإنذار السيئة (Score AGES > 4)، كانت نسبة الوفاة وقيمة النكس على المدى الطويل بعد الاستئصال الفصي ضعفي نسبتها بعد الجراحة ثنائية الجانب.

- في دراسة لجامعة شيكاغو، ينقص استئصال الدرق تحت الكلي خطر الوفاة مقارنة بالاستئصال الفصي أو الاستئصال تحت الكلي للفصين، في حالة السرطان الحليمي الذي يقل قطره عن 1 سم، وينقص خطر النكس لدى جميع المرضى، مهما كان طول الورم.

- في دراسة لجامعة أوهايو، لدى المرضى الحاملين لسرطان يزيد قطره أو يساوي 1.5 سم، أدى استئصال الدرق الكلي أو تحت الكلي إلى انخفاض قيمة النكس والوفاة على المدى الطويل بنسبة 50% تقريباً.

4. تسهل المراقبة التالية للجراحة والاكتشاف المبكر للنكوس بواسطة استئصال الدرق الكلي، لاسيما عندما يليه استئصال البقايا الدرقية بواسطة اليود 131، حيث يتم الحصول على الاستئصال الكامل بواسطة اليود 131 بعد الاستئصال الجراحي الكامل للدرق بشكل أكبر من حالة الجراحة الأقل امتداداً.

- سواءً تلت المعالجة باليود 131 استئصال الدرق الكامل أم لم تله، فإن هذا الاستئصال يحسن حساسية الفحص بالصور الومضانية للجسم الكامل بواسطة اليود 131 ويحسن نوعية معايرة التيروغلوبيولين.

- إن ارتفاع قيمة التيروغلوبيولين شائع غالباً بعد التداخل المحدود باستئصال الدرق الفصي، وهو مرتبط بفرط تنسج الفص المقابل الذي يشبه الإيكوغرافي، مما قد يؤدي غالباً إلى إعادة التدخل الجراحي.
- ومع ذلك يجب أن نلاحظ أن استئصال الدرق ليس إجبارياً بالنسبة لبعض الأورام. وكذلك الأمر بالنسبة للسرطانات الدقيقة التي يقل طولها أو يساوي 1 سم، وهي شائعة وتكون في أغلب الأحيان سرطانات حليمية حيث إن النكس نادر، من رتبة 3-5% ويمكن علاجه في أغلب الحالات.
- سمحت دراستان حديثان بتحديد العوامل المرتبطة بالنكس لدى هؤلاء المرضى:

1. بينت دراسة Clinic-Mayo أن وجود النقائل العقدية البدئية والجراحة المحدودة (الاستئصال الفصي) يرافقهما خطر نكس مرتفع.
2. يجب ملاحظة أن وجود النقائل العقدية وتعدد البؤر مترابطان.
3. النكس نادر في حالة السرطان الدقيق وحيد البؤرة حتى بعد الاستئصال الفصي.
4. بالمقابل في حالة الورم متعدد البؤرة، ينقص استئصال الدرق الكامل خطر النكس 4 مرات مقارنة بالاستئصال الفصي.

- في دراسة لجامعة أوهايو، في حالة الأورام التي يقل قطرها عن 1.5سم، لم تكن قيمة النكس والوفاة مختلفين بعد استئصال الدرق الكلي أو التداخل الأقل امتداداً.
- حالياً، إن الإلغاء التام لإفراز TSH بواسطة الليفوتيروكسين بعد التداخل البدئي يؤدي إلى إنقاص خطر ظهور شذوذات إيكوغرافية في مستوى الفص الباقي.
- لذلك، يستطب الدرق الكلي أو تحت الكلي في حالة السرطان الحليمي الذي يقيس أكبر من 1 سم.
- يعتبر الاستئصال الفصي (مع استئصال البرزخ) كافياً لدى المرضى الذين لديهم سرطان حليمي وحيد البؤرة يقيس أقل من 1 سم.
- عند اكتشاف سرطان دقيق في الفحص النسيجي، أثناء التداخل الجراحي، يمكن أن يجرى استئصال الدرق الكلي بشرط أن يجريه جراح خبير. والفائدة الرئيسية لذلك، هي تسهيل المراقبة اللاحقة. بالمقابل، عند اكتشافه خلال الفحص النسيجي النهائي، لا يستطب إعادة الجراحة.

- أخيراً، يستطب استئصال الدرق الكامل، إذا كان السرطان دقيقاً متعدد البؤرة، ولوحظ تمزق المحفظة أو وجود نقائل.

6-2-3 جراحة العقد اللمفاوية

- إن السلاسل حول الرغامية، والرغامية الجانبية، والعنقية المستعرضة السطحية، والوداجية-الأبهرية هي السلاسل العقدية الأكثر تعرضاً للغزو، و إصابتها شائعة.
- إن غزو العقد الشوكية وتحت الفك العلوي وتحت الذقنية والسلسلة خلف البلعومية نادرة، ولا تلاحظ إلا في حالة الغزو العقدي الهام.
- في حالة الورم القطبي العلوي، يحدث الغزو العقدي على طول السويقة الدرقية العلوية باتجاه العقدة الوداجية-الأبهرية تحت البطنية.
- إن الإصابة العقدية في أغلب الأحيان أحادية الجانب فقط، حيث إن الغزو للجانب المقابل نادر 1% في غياب إصابة الفص الدرقي في الجانب المقابل.
- يحدث الغزو العقدي تدريجياً من السلسلة الراجعة باتجاه السلسلة المنصفية، ومن الجزء السفلي من السلسلة الوداجية-الأبهرية باتجاه الأعلى، وبهذا فإن للغزو فوق الترقوي قيمة توقعية ممتازة بالنسبة للغزو الأبهري-الوادجي.
- تعتمد النسبة المشاهدة للإصابة العقدية على وجود الإصابة، وكذلك أيضاً على مساحة الشفاء والطرق النسيجية المستعملة للبحث عن المرض. في حالة السرطان الحليمي، توجد نقائل عقدية في 35-65% من الحالات، ويمكن أن توجد حتى في حالة السرطان الحليمي الدقيق و يلاحظ الغزو العقدي لدى ثلاثة أربا ع الأطفال.
- في حال السرطان الجريبي، النقائل العقدية أقل شيوعاً حيث تشاهد وسطياً في أقل من 20% من الحالات.
- إن النقائل العقدية عديدة غالباً وذات حجم مختلف. وبالتالي يفضل إجراء تجريف منتظم للنقائل عند الاستقصاء السنوي للأفضية العقدية، أو خلال استئصال العقد وهذا يعرض أكثر فأكثر إلى صعوبات جراحية ونسبة وفاة أعلى عند إعادة التداخل.
- تبعاً لبعض الدراسات، لم يؤثر الغزو العقدي بشكل كبير على الحياة. وعلى العكس استنتجت دراسات أخرى أن النقائل العقدية تشكل عامل خطر للوفاة بالسرطان،

ولاسيما عندما تكون كبيرة الحجم، أو ثنائية الجانب، أو ذات مقر منصفي، أو عندما يمكن جسها سريرياً.

- في أغلب الدراسات، تشكل هذه النقائل عامل خطر للنكس الموضعي-الناحي وللنقائل البعيدة.
- لم تثبت أي دراسة أن الاستئصال الجراحي للنقائل العقدية يحسن الحياة أو يقلل خطر النكس، حتى في حال التنظيف المنتظم الواسع، ولذلك اعتبرت الجراحة العقدية المنهجية غير مفيدة.
- مع ذلك، فإن الدراسات المتاحة و المقارنة، تبرر لنا هذه المعالجة الجراحية للأسباب التالية:

1. تشكل المعالجة الأكثر فعالية للنقائل العقدية.

- في الحقيقة يمكن استخدام اليود 131 لذلك، ولكن بحدود: لدى ثلث المرضى لا يركز النسيج التنشئي اليود 131؛ وحتى عندما يوجد تركيز، فإنه يتركز بشكل غير متجانس ولا يظهر في مستوى بعض العقد.
- يسمح اليود 131 بتدمير بعض البؤر التنشئية ذات الأبعاد الصغيرة، ولكن نادراً ما يدمر بؤر النقائل التي بحجم 1 سم أو أكثر والتي لا يمكن إظهارها بالفحوص المورفولوجية (الشكلية).
- يجب اعتبار اليود 131 كمتمم للمعالجة للجراحية، حيث تسمح مشاركة هذين النموذجين العلاجيين بالمعالجة الفعالة للإصابة العقدية.

2. أثناء المتابعة، يصعب تشخيص النقائل العقدية عندما يكون مقرها ناكساً أو خلف وعائي.
3. كما هي الحال بالنسبة لسرطانات أخرى، يسمح التجريف العقدي باستقصاء الامتداد بدقة، و بالتالي توجيه المعالجة المناسبة والمراقبة اللاحقة الواجبة.
4. إن إعادة التداخل أصعب وتترافق مع نسبة وفاة مرتفعة، ولاسيما عندما تجرى على الحجرة المركزية من العنق.

- بالنسبة للعديد من المؤلفين، يتضمن تجريف الحجرة المركزية للعنق في الروتين المنهجي استئصال النسيج الخلوي الدهني للسلاسل حول الرغامية، وللثلث السفلي من السلسلة الوداجية-الأبهرية في نفس الجانب.

- يفضل أن يكون هذا الاستئصال واسعاً في التجويف تحت الترقوي، مما يسمح بإجراء تنظيف كامل الجزء السفلي من السلسلة الوداجية-الأبهرية ولاسيما لأجزائها خلف الوعائية والخارجية، وتنظيف السلسلة العنقية المستعرضة السطحية.
- يجري هذا الاستئصال بالشرط الأفقي في القطع العنقي، ويخضع لفحص نسيجي في نفس الوقت. نسبة الوفاة الناتجة عنه ضعيفة عندما يجريه جراح خبير، وعندما تحترم الأعصاب الراجعة والغدد نظيرة الدرقية.
- في حال الغزو تحت الترقوي الذي يثبت بالفحص النسيجي المرافق، يجرى تنظيف وداجي أبهري كامل ومحافظ.
- في الحقيقة، للغزو فوق الترقوي قيمة توقعية ممتازة بالنسبة للغزو الوداجي الأبهري. وبالتالي يفضل إجراء شرط أفقي تحت الفك العلوي فهو ذو عقابيل تجميلية وألمية ضئيلة جداً. حيث يحافظ هذا الاستئصال على الوريد الوداجي الداخلي، والعضلة القصية الترقوية الخشائية، والعصب الشوكي.
- في حالة الغزو الناكس، يجرى تنظيف منصفي، ويتطلب ذلك أحياناً استئصال قبضة القص.
- في حال الآفات الغدية النقائلية الوداجية-الأبهرية القابلة للجس، يجرى تنظيف و تجريف وداجي-أبهري كامل ومحافظ، يضاف إليه تنظيف بعد فترة.
- هذا الاستئصال العقدي ثنائي الجانب يلزم حينما يكون سرطان الدرق ثنائي الجانب.
- يصف الشكل 6 البروتوكول الجراحي المستخدم في معهد Gustave-Roussy منذ 1960. ويصف الشكل 6-2 البروتوكول الجراحي لمعهد الغدد الصم في جامعة Pise.

6-2-4 إعادة التداخل الجراحي

- إن إعادات التداخل الجراحية أصعب تقنياً من التداخلات البدئية وتترافق بخطر أعلى للاختلاطات.
- لنلاحظ بداية أن اكتشاف سرطان حليمي دقيق 1 سم داخل فصي ومفرد على قطعة من الفص المستأصل أثناء الفحص النسيجي النهائي يجعل إعادة التداخل الجراحي غير مفيدة.
- بالمقابل، يمكن أن يشار بإعادة التداخل الجراحي في العديد من الحالات:

1. بعد استئصال الدرق الفصي بسبب ورم الدرق المعتبر حميداً في الفحص النسيجي المرافق، والذي يكتشف بأنه خبيث بالفحص النسيجي النهائي، وتكمل إعادة التداخل الجراحي استئصال الدرق الكامل وتسمح بالتنظيف العقدي.

- تجري إعادة التداخل بعد يومين إلى ثلاثة من التداخل الأول، أو بعد شهرين إلى ثلاثة عند افتقاد التصلب بعد الجراحي (يتعلق الأمر بحالة شائعة في حالة السرطان الجريبي ذي الغزو الأصغري).
- ليس لهذا التصرف فائدة مثبتة بالنسبة للنكس والبقاء على قيد الحياة، ولكنه يسهل المراقبة اللاحقة.

2. بعد استئصال الدرق الكامل بسبب السرطان الحليمي، تجرى إعادة الجراحة من أجل التنظيف العقدي في حالة النقائل العقدية القابل للجس أو التي يظهرها الإيكوغرافي أو التصوير الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي.

- في غياب النقائل العقدية المعروفة، خلال المعالجة بـ 3.7 GBq (100 m Ci) من اليود 131، يجرى التصوير الومضاني بعد ذلك بـ 4-5 أيام.
- حيث يسمح التصوير الومضاني أحياناً باكتشاف التثبت في مستوى الأفضية العقدية.
- يجرى فحصان شكليان (مورفولوجيان) موجهان حيث تقود إثبات الشذوذات المورفولوجية لإعادة التداخل الجراحي. وعند غياب ذلك، توجد عدة تصرفات ممكنة:

* في معهد الغدد الصم في Pise، تكرر المعالجة باليود 131 كل 6-8 أشهر حتى اختفاء كل تثبت لليود 131 وسلبية قيمة Tg. إذا لم يحدث تحسن هام بعد 3-4 معالجات باليود 131، يمكن إجراء الجراحة. مع هذا البروتوكول، تجرى الجراحة لـ 16% فقط من المرضى الحاملين لنقائل عقدية مكتشفة بهذه الطريقة.

* في معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، تجرى معالجة ثانية باليود 131 بعد 4-6 أشهر. عند استمرار وجود الشذوذات بالفحص التصويري الومضاني الذي يجرى بعد 4-5 أيام من الإعطاء العلاجي لليود، تعاد الجراحة في اليوم التالي للتصوير الومضاي بمساعدة مسبار اكتشاف قبل جراحي. تتحقق المراقبة بواسطة التصوير الومضاي مع الفعالية الثمالية لليود 131 من اختفاء المقرات المثبتة وتجرى بعد يومين من الجراحة.

- وبذلك، تجرى الجراحة للآفات الغدية القابلة للجس أو التي يظهرها الفحوص المورفولوجية. في حال الآفات الغدية المثبتة فقط بالفحص التصويري الومضاكي التالي للمعالجة، تجرى معالجتها جراحياً في حال استمرارها بعد عدة معالجات باليود 131.

6-2-5 الفترة التالية للجراحة

- في نهاية التداخل الجراحي، يمارس ضغط بسيط بكلاّب على المنطقة المشروطة.
- يجب أن يدعو حدوث صعوبات تنفسية للبحث عن ورم دموي موضعي ضاغط أو شللٍ ناكس ثنائي الجانب أو وذمة في الحبال الصوتية، وذلك يتطلب استقصاء موضعياً كاملاً وأحياناً حركة ملائمة (إعادة تنبيب، عودة استقصاء المنطقة الخاضعة للجراحة، وحتى فغر الرغامى).
- إن الانزعاج التالي للجراحة المباشر ذو شدة ضعيفة بشكل عام وقصيرة المدة. يخفف بمسكنات الألم الاعتيادية. يدعو حدوث صعوبات تنفسية ثانوية للبحث عن ورم دموي ضاغط، قد يحتاج تفريغاً عاجلاً، سواء على سرير المريض أو في صالة جراحة تحت التخدير العام.
- تراقب الكلسمية في تلك الفترة، ولاسيما في حالة الغرس الذاتيّ لنظائر الدرق. انخفاض الكلسمية اعتيادي بعد استئصال الدرق. عندما يكون هذا الانخفاض معتدلاً وعندما لا تلاحظ أي أعراض سريرية، فإن إضافة الكلس ليست ضرورية.
- عند انخفاض كلس الدم العرضي تجرى معالجة للكلسمية وتوقف بعد عدة أسابيع أو عدة أشهر.
- لأسباب تجميلية، تستبدل المشابك الجراحية بأشرطة لاصقة اعتباراً من اليوم التالي للتداخل. يمكن إعادة سحب المنازح Drains بعد يومين منا الجراحة.
- باستطاعة أغلب المرضى أن يشربوا سوائل ليلة التداخل ويتناولوا الطعام بشكل طبيعي منذ اليوم التالي للتداخل. وفي أغلب الحالات يستطيعون الخروج من المشفى في اليوم الثالث.

6-2-6 الاختلاطات

- إن الاختلاطات الشديدة لاستئصال الدرق التام، على المدى الطويل، هي قصور نظائر الدرق الشديد وشلل الحبل الصوتيّ. هذه الاختلاطات نادرة حالياً وتحدث في أقل من 1-2% من حالات استئصال الدرق الكلي، ولاسيما عندما يترافق مع تنظيف معاود.

- إن قصور نظائر الدرق بعد الغرس الذاتي لنظائر الدرق عابر ولكن يمكن أن يتطلب معالجة معدلة لكلس الدم لعدة أسابيع أو أشهر.
- إن الشلل الناكس النهائي بسبب آفة العصب الراجع، إما حادثية، أو حتمية ناتجة عن الغزو الورمي، نادر.
- لا يمكن دائماً توقع حدوث شلل رضي تالٍ للجراحة، ولكنه يتراجع في 90% من الحالات في حال حدوثه، عادة خلال عدة أسابيع، ويسهل ذلك إعادة التعليم الصوتي. عند استئصال الدرق الفصي، لا يوجد خطر لقصور نظائر الدرق، ولكن يستمر خطر الشلل الرضي.
- الاختلاطات الأخرى هي:

1. الورم الدموي الموضعي، الذي قد يحتاج تفريغاً جراحياً تحت التخدير العام.
2. القيلة اللمفية، في حالة التجريف العقدي الذي قد يتطلب خزعاً مفرغاً.
3. آفة العصب الحنجري العلوي، التي تحرض تبدلات في الصوت قد تكون مزعجة في بعض المهن (الغناء).
4. حدوث ندبة Chéloïde، ولاسيما لدى الشباب، وهي تبرر المعالجة الموضعية.

6-3 المعالجة باليود 131

- يستخدم اليود 131 في الطب منذ أكثر من 40 سنة. وقد أُثبتت فعاليته من قبل العديد من الدراسات واستطباباته العلاجية موثقة و منظمة.

6-3-1 الأسس الفيزيائية

- ينتج اليود 131 من انشطار اليورانيوم 235 أو بالتفعيل النيوتروني للتيليوريوم Tellurium 130. ويُسلم بشكل يودور الصوديوم ذو الفعالية النوعية المرتفعة، في محلول سائل أو في محافظ للامتصاص الفموي. وهو بسبب امتصاصه المعوي الممتاز، لا يعطى وريدياً إلا للذين لا يستطيعون تناوله.
- يسمح استخدام اليود 131 في محلول سائل بإعطاء فعاليات معينة للمرضى، ولكن يتطلب ذلك مهوّاة ومحمية، لما يتضمن ذلك من خطر تشعيع الشخص وتلوث البيئة.

- المحافظ أمينة أكثر بالنسبة للشخص، يسمح شرب كمية كبيرة من الماء في نفس الوقت بتجنب أن لا تتلقى المخاطية الهضمية جرعة عالية من الإشعاع قبل انحلال المحفظة. يجب أن تكون الفعالية النوعية لليود أعلى ما يمكن، وهذا ليس حال جميع المحافظ المسوقة تجارياً.
- لليود **131** فترة فيزيائية **8.02** يوماً. وإن لإصداره الأساسي من أشعة غاما طاقة قدرها **364 keV**. يعطي طيفاً مستمراً من الإصدار بيتا، وطاقته الأعظمية **606 keV** وطاقته الوسطية **191 keV**.
- تقاس الفعالية بالبيكريل **Becquerel (Bq)**، الذي يوافق انفصالاً كل ثانية.
- إن الجرعة المعطاة من اليود **131** إلى النسج الدرقية ناتجة بشكل أساسي عن إصدار أشعة بيتا. تعتمد على تركيزه (النسبة بين الفعالية المثبتة وحجم مقر التثبيت) وفترته الفعالة في النسيج المثبت.
- تتعلق الفترة الفعالة (الزمن الذي تنخفض في نهايته الفعالية الإشعاعية الموجودة في المقر بالعامل **2**) بالفترة الفيزيائية للعنصر الراديوي المشع وبفترته البيولوجية (المرتبطة بزمن الإقامة في النسيج المثبت الذي يعتمد على إيقاع الإطراح الطبيعي). إن وحدة الجرعة الممتصة هي **gray (1 Gy = 100 rad)**.
- إن اليود **131** هو النظير المشع الفعال لليود وهو مهيأ بالشكل الأفضل للمعالجة الشعاعية الاستقلابية للأمراض الدرقية. ولكن، الإشعاع غاما ذا الطاقة العالية الوفيرة: يجعله غير ملائم للتقاط كاملاً بواسطة الكاميرا-غاما ويساهم في تشعيع العضوية والشخص. لكن مقارنة بالتشعيع الخارجي فإن معدل جرعة اليود يبقى ضعيفاً.

6-3-2 الأسس الشعاعية الحيوية Radiobiologique

- تحرض الطاقة المخزونة في النسج بسبب الإشعاع إثارة وتأييناً. إن التأين هو الآلية الأهم لأنه يحرض آفات في **DNA**، والبروتينات الإنزيمية أو البنية الخلوية، وليبيدات الغشاء الخلوي.
- يمكن أن يكون هذا الفعل مباشراً أو غير مباشر ومرتبطاً بتشكل الجذور الحرة. يمكن أن تحرض هذه الآفات إما موتاً خلوياً بـ **apoptose**، أو تأخراً في الانقسام الخيطي، أو موتاً خلوياً مؤجلاً خلال الانقسام الخيطي.

- يمكن أن تفسر هذه الآلية الأخيرة حدوث قصور الدرق المتأخر بعد معالجة فرط الدرق باليود المشع 131، والتأخر الطويل لظهور استجابة لمعالجة سرطان الدرق النقائلي باليود 131.
- المصدر الدقيق لليود 131، يمكن أن يكون للأشعة بيتا ذات الطاقة الأعظمية، عندما يكون مسيرها خطياً في الماء أو النسج، مسير بخط مستقيم حوالي 3 ملم.
- في الحقيقة، يُمتص 95% من الجرعة الناتجة عن الأشعة بيتا لليود 131 في كرة 1 ملم من الأشعة حول المصدر.
- باعتبار أن المصدر كروي ويمكن تمثله من قبل العديد من الآفات المثبتة لليود 131، فهناك 4 مفاهيم تجب الإشارة إليها:

1. من أجل تركيز ثابت فعال شعاعياً، تزداد الجرعة الوسطية في النسيج، والناتجة عن الإصدار بيتا، مع شعاع الكرة لتصل إلى شعاع 10 ملم، ثم تصبح ثابتة.
2. الجرعة الممتصة في سطح الكرة معادلة تقريباً لنصف الجرعة الممتصة في مركز الكرة.
3. قليلاً ما تعتمد الجرعة الممتصة من النسج المجاورة على قطر المنطقة الفعالة شعاعياً. يمكن أن نعتبر أنه حول منطقة فعالة إشعاعياً، يمتص 95% من الجرعة الناتجة أشعة بيتا من اليود 131 بنصف قطر 1 ملم.
4. تزداد مساهمة الجرعة الممتصة من الأشعة غاما بزيادة طول النسيج المثبت. وهذه المساهمة تساوي 7% من الجرعة في حالة منطقة قطرها 10 ملم ويمكن أن تصل حتى 20% لمنطقة قطرها 30 ملم.

- يصطدم قياس جرعة اليود 131 في الأنسجة الدرقية المثبتة بثلاثة عوائق:

آ) إن الحجم الذي ينتشر فيه اليود 131 (الدرق أو النقائل معروف بشكل تقريبي). حيث لا يمكن تحديده عندما لا يمكن إظهار البؤر المثبتة لليود بواسطة الفحوص الشكلية (المورفولوجية)، وهذه حالة النقائل الرئوية تحت الشعاعية. وبالتالي فإن التركيز الفعال شعاعياً، يساوي النسبة بين الفعالية المثبتة وحجم البؤرة المثبتة.

ب) يمكن أن تتغير الفترة الحيوية لليود 131 في النسيج الدرقي في حالة النقائل، من مريض إلى آخر، ولدى نفس المريض من نقيلة إلى أخرى، ويمكن أن تتغير أيضاً عبر الزمن. وإن الفترة الفعالة هي حوالي 7 أيام في النسيج الدرقي الطبيعي، وهي أقصر في النسيج السرطاني الذي تتراوح فيه هذه الفترة عموماً بين أقل من يوم وثلاثة أيام.

ج) تحدث عودة ظهور اليود بشكل لا متجانس في النسج السرطانية، من بؤرة مثبتة إلى آخرى، ولكن أيضاً في داخل كل مقر مثبت. و يرتبط تشعيع النسج الأخرى بالأشعة غاما الصادرة من اليود 131 المتركز في الدرق. ومن الأشعة بيتا وغاما الجائلة أو المتركزة موضعياً في (الأوعية، المعدة، الغدد اللعابية، القولون).

6-3-3 الحماية من الإشعاع

- عند إعطاء جرعة علاجية من اليود 131، يكون المريض في المشفى في وسط محمي. في الحقيقة يمكن أن تشعع الأشعة غاما الصادرة من اليود 131 محيط المريض.
- تسمح 3 أساسيات بإنقاص هذا الإشعاع:
  1. تحديد زمن الاتصال مع المريض.
  2. زيادة المسافة عن المريض.
  3. استخدام شاشة، عندما لا يكفي الإجراءان السابقان.
- تختلف الأنظمة بحسب البلد، حتى داخل الاتحاد الأوروبي. في العديد من البلدان كفرنسا أو إيطاليا أو الولايات المتحدة، الدخول للمشفى ضروري في حال إعطاء جرعة تزيد على 1 GBq (30 mCi).
- تقتضي التوصيات بعدم إخراج المرضى الذين يزيد معدل الجرعة على بعد متر أعلى من 1 GBq (أو 20-30 mCi).
- حتى ضمن هذه الشروط، يجب أن نطلب من المريض أن يتجنب لفترة أسبوع الاتصال مع الأطفال أو النساء الحوامل، وتجنب أخذ وسائل النقل العامة لفترة 24-48 ساعة. وفي بلدان أخرى كألمانيا، الأنظمة أشد من ذلك بكثير.
- يجب تجنب التلوث الداخلي: بما أن طريق الانطراح الرئيسي لليود 131 هو البول، يجب إدخال المريض المعالج بالفعالية العلاجية لليود 131 التي تزيد عن 1 GBP (30 Mci) إلى المشفى في غرفة مخصصة لذلك، وفيها تصب السوائل الجارية في حاويات لإزالة التلوث. إن الطرق الأخرى للتلوث هي اللعاب والعرق، ويتطلب ذلك إجراءات مناسبة لتجنب تلوث المحيط.
- يجب إعطاء نصائح، ويفضل أن تكون مكتوبة، للمريض. كما يجب أن يستفيد طاقم المستشفى، الطبي أو غيره، من معلومات نوعية ومتوفرة بانتظام.

- أخيراً، يجب التأكد، بالفحوص المناسبة، وقبل أي إعطاء لليود 131 من إعطاء التركيز الفعال ومن عدم وجود حمل.
- كما يجب السيطرة على كل إمراضية، قد تتطلب معالجة طارئة في الأيام التالية، قبل إعطاء اليود 131.

6-3-4 قياس الجرعة

- تخطيطياً، إن التركيز الفعال شعاعياً في الدرق الطبيعي هو حوالي 1% من الجرعة المعطاة لكل غرام من النسيج الدرقي، في حين أنها تتراوح بين 0.5% وأقل من 0.01% في النسيج الورمي.
- باعتبار تثبت 0.1% لكل غرام من الورم، فإن الجرعة المسلمة بعد إعطاء 3.7 GBq هي 30 GY إذا كانت الفترة الفعالة (بأخذ الفترة الفعالة إشعاعياً والفترة الحيوية للعنصر الإشعاعي بالحسبان) 3 أيام، وبمقدار 15 GY إذا كانت هذه الفترة يوماً ونصف.
- من المفهوم أنه إذا كانت الفترة ثلاثة أيام، فإن ورماً وزنه 5 غ، يثبت بالإجمالي 0.5% من الجرعة المعطاة (أو 0.1% لكل غرام) يتلقى جرعة حوالي 30 GY، وهي أكثر أهمية بكثير من ورم 100 غ ذي تثبت إجمالي 1% (أو 0.01% لكل غرام) وتتلقى جرعة حوالي 3 GY.
- من المهم معرفة الجرعات التي يتلقاها النسيج الدرقي السليم أو الورمي. ولكن من المهم أيضاً جداً معرفة الجرعة التي تتلقاها الأعضاء المختلفة لجسم المريض. لأنه، في حالة إعطاء اليود 131، يتم تشعيع كامل العضوية. فإن الجرعة في الأعضاء المختلفة أضعف بـ 1000-10000 مرة من الجرعة المسلمة إلى الدرق.
- خلال المعالجة باليود 131 من أجل سرطان الدرق، يكون المرضى قاصرو الدرق (يجب أن تصبح قيمة TSH أكبر من 25 ميكرو وحدة/مل يوم أخذ اليود 131)، مما يؤدي إلى إنقاص التصفية الكلوية لليود 131، وبالتالي زيادة احتباس اليود 131 من قبل العضوية وبالتالي تشعيعها.

6-3-5 استطبابات المعالجة باليود 131 التالية للجراحة

6-3-5-1 الأهمية

- الجراحة هي المعالجة الرئيسية والأولى لدى جميع المرضى المصابين بسرطان الدرق.

- يعتمد استطباب إعطاء الجرعة العلاجية لليود بعد الجراحة على عوامل إنذارية و براهين جراحية ونسيجية. ولهذه الجراحة العديد من الفوائد النظرية:

1. تدمير النسيج الدرقي المتبقي، الذي يعتبر لا ورمياً، و يزيد حساسية الفحوص التصويرية الومضانية لكامل الجسم تجاه اليود 131، ونوعية معايرة Tg من أجل استقصاء البؤر التنشئية المثبتة خلال المراقبة اللاحقة.
2. تسمح الجرعات العالية لليود 131 المعطى بإجراء تصوير ومضاني لكامل الجسم بحساسية عالية. والهدف هو التحقق من غياب الآفة الثمالية. و يسمح هذا الفحص أحياناً باكتشاف الآفات المثبتة التي قد تبقى غير معروفة لدى التصوير الومضاني التي تجرى مع جرعات تشخيصية ضعيفة، وبالتالي قد تتطلب هذه الآفات معالجات أخرى.
3. يسمح تشعيع البؤر التنشئية المجهرية بتدميرها، وهذا يسمح بإنقاص قيمة النكس على المدى الطويل.

- يوجد معياران يبرران هذه المعالجة: فعاليتها في تدمير البقايا الدرقية وتأثيرها على قيم النكس على المدى الطويل.
- يتم التعرف على استئصال البقايا الدرقية بغياب تثبت اليود 131 في مستوى المقر الدرقي خلال المراقبة النظائرية، التي تجرى بفعالية 75-100 MBq (2-3 mCi) من اليود 131، بعد 6 إلى 12 شهراً من المعالجة.
- يبدو الاستئصال دائماً ذا تواتر أقل عند استخدام جرعات أكثر ارتفاعاً من اليود 131 خلال المراقبة النظائرية.
- بالتالي وبعيداً عن المعالجة الأولى الاستئصالية، تظهر الصور الومضانية المجراة بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi) غالباً، تثبيت ضعيف، لا يمكن قياسه في مستوى المقر الدرقي، ولا يجب تفسيره كنكس.
- وفق هذه المعايير، يتم الحصول على الاستئصال الكامل للبقايا الدرقية لدى 80 إلى أكثر من 90% من المرضى الذين لديهم استئصال جراحي درقي كامل، مع جرعات معيارية 3.7-5 GBq (100-150 mCi).
- عند إجراء الجراحة الأقل امتداداً، لا يتم الحصول على الاستئصال الكامل بفعالية (30 1 GBq (mCi إلا في ثلثي الحالات. وبهذا يستطب استئصال الدرق التام لدى جميع المرضى الذين يجب أن يعالجوا بعد ذلك باليود 131.

- بينت معايير قياس الجرعة أنه يتم الحصول على الاستئصال التام للدرق عندما تعطى جرعة 300 GY على الأقل إلى البقايا الدرقية، وذلك يشير بالنسبة لبعض المؤلفين إلى ضرورة إجراء دراسة لحساب الجرعة لدى جميع المرضى من أجل تحديد جرعة اليود 131 الواجب إعطاؤها.
- بين العديد من الدراسات أن المعالجة باليود 131 التالية للجراحة تحسن الحياة دون نكس والحياة العامة بعد الاستئصال الجراحي غير الكامل أو المشكوك به.
- في دراسة لمعهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، تم الحصول على السيطرة الموضعية على المدى الطويل لدى المرضى المعالجين باليود 131، أو بالمعالجة الشعاعية الخارجية، أو بالجراحة والليفوتيروكسين بآن واحد.
- شملت هذه الدراسة المرضى المعالجين بالمعالجة الشعاعية الخارجية أو باليود 131 الأورام الأكبر حجماً، والأكثر امتداداً في العنق، والأورام التي اعتبر استئصالها الكامل مشكوكاً به، و مما أظهرته الدراسة التأثير المفيد للمعالجة باليود 131.
- في دراسة للمستشفيات الكندية، لدى المرضى الحاملين لبقايا درقية بعد جراحية تنشؤية مجهرية، تم الحصول على السيطرة والمراقبة الموضعية في أغلب الأحيان، وتحسنت الحياة بالمعالجة بواسطة اليود 131، أو بالمعالجة الشعاعية الخارجية، أو بهذين النموذجين العلاجيين معاً، وذلك عند مقارنة النتائج هذه مع نتائج معالجة بالليفوتيروكسين فقط.
- في دراسة لمركز هيوسطن Huston لمكافحة السرطان، كانت المعالجة باليود 131 العامل الإنذاري الأقوى في الدراسة من أجل زيادة الحياة دون نكس حيث يملك المرضى ذوو العوامل الإنذارية الجيدة قيمة نكس وحياة (على المدى الطويل) أفضل بكثير بعد المعالجة باليود 131 من المعالجة بالليفوتيروكسين لوحده. أما لدى المرضى الذين لديهم عوامل خطر سيئة، كانت الفائدة أقل أهمية.
- في دراسة لجامعة ولاية شيكاغو، قللت المعالجة باليود 131 خطر النكس والوفاة في حالة الورم الأكبر من 1 سم.
- في دراسة لجامعة ولاية أوهايو، كانت نسبة النكس والوفاة الناتجة عن سرطان الدرق، في عمر 30 سنة، على التوالي:
  - 15% و3% في المجموعة المعالجة باليود 131 والتيروكسين.
  - 30% و6% في المجموعة المعالجة بالليفوتيروكسين فقط.

- 40% و12% في المجموعة التي لم تتلق أي معالجة.

- في هذه الدراسة كان لدى المرضى المعالجين باليود 131 سرطان أكثر تقدماً من المرضى المعالجين بالليفوتيروكسين لوحده. ومع ذلك تعلق الأمر بدراسة كانت فيها مساحة الجراحة الأولية مختلفة من مريض إلى آخر.

- لدى الأشخاص المصابين بأورام بدون نقائل بعيدة. ولديهم ورم قطره أكبر من 1.5 سم، كانت قيمة النكس بعمر 30 سنة:

  - 16% لدى المرضى الذين عولجوا باليود 131
  - 38% لدى الذين لم يعالجوا باليود 131 ($p<0.001$).
  - كانت قيمة الوفاة بعد 30 سنة والمرتبطة بالسرطان 3% في الحالة الأولى و9% في الحالة الثانية على التوالي ($p = 0.03$).

- أما عندما كان الاستئصال الجراحي كاملاً، لم يبد أن المعالجة باليود 131 أعطت فائدة هامة بالنسبة للبقاء على قيد الحياة دون نكس، وبالنسبة للحياة العامة، ولاسيما في حالة الورم الأصغر من 1.5 سم، وداخل الفصي، والوحيد البؤرة.

- في دراسة Mayo Clinic، لم تكن قيمة النكس والوفاة الناتجة عن السرطان بعد 10 سنوات، بعد الجراحة البدئية الكاملة، مختلفة لدى المرضى الذين تلقوا جرعة استئصالية من اليود 131 بعد الجراحة الناقصة (10% و2%) والمرضى غير المعالجين باليود 131 (13% و3% على التوالي).

- إن الدلائل المتقدمة ضد إعطاء اليود 131 ليست مقنعة. و لم يثبت التأثير الجيني والمولد للسرطان لليود 131، وهو الأمر الذي تخوف منه لسنوات، بعد إعطاء جرعة علاجية من اليود 131 في العديد من الدراسات، التي ضمنت عدداً كبيراً من المرضى المتابعين لفترة طويلة.

6-3-5-2 *الاستطبابات*

- بعد الجراحة، تستطب المعالجة باليود 131 في حالة الاستئصال الجراحي غير الكامل أو المشكوك به. وقد أثبت لدى هؤلاء المرضى الفوائد بالنسبة للنكس والحياة.

- كما يستطب اليود 131 أيضاً بعد الجراحة الأولية الكاملة لدى الأشخاص الذين يقيس سرطان الدرق لديهم 1 سم قطراً أو أكثر ولدى الذين عندهم معايير إنذارية سيئة.

- يسهُل تدمير البقايا الدرقية باليود 131 لدى هؤلاء المرضى بعد استئصال الدرق التام.
- إن فوائد اليود 131 بالنسبة للنكس والحياة ليست مثبتة بوضوح كامل، حيث إن النتائج بعد الجراحة لوحدها كانت جيدة جداً، ولكن الاستئصال التام (الجراحة + اليود 131) يسهل المراقبة والاكتشاف المبكر للنكس المحتمل.
- لدى المرضى الشباب الحاملين لسرطان حليمي داخل فصي قطره أقل من 1 سم، ولدى المرضى ذوي العوامل الإنذارية الجيدة، المعالجة باليود 131 غير مستطبة. في هذه الحالة، الإنذار بعد الجراحة جيد لدرجة أنه من الصعوبة تحسينه بواسطة إجراءات علاجية إضافية.

6-3-6 البروتوكول

- تعطى المعالجة باليود 131 عادة بعد 4 أسابيع من الاستئصال الدرقي الكامل. خلال هذه الفترة، لا يأخذ المريض أي معالجة هرمونية درقية. ويتجنب كل فرط حمل يودي.
- عندما يجب تأجيل هذه المعالجة إلى تاريخ لاحق، توصف معالجة بالهرمونات الدرقية وينفذ برتوكول التحريض كما هو موصوف في الفصل التالي.
- في جميع الحالات، يعاير TSH قبل أخذ اليود 131. تسمح معايرة اليود البولي بالتأكيد من عدم وجود تلوث يودي. يجب أن تكون قيمة TSH أعلى من 25 ميكرو وحدة/مل يوم إعطاء اليود 131، وإلا فيؤخر الفطام لأسبوع أو اثنين. يتم التحقق من غياب الحمل قبل إعطاء اليود 131.
- يوصي بعض السريريين بإعطاء 1 GBq (30 mCi)، وهذا يفيد في تقليل جرعة تشعيع العضوية وتجنب الإدخال للمشفى. نحن ننصح بإعطاء جرعة قياسية 3.7 GBq (100 mCi)، وهذا يسمح بالتصوير الومضاني لكامل الجسم مع حساسية مثالية.
- يتطلب إعطاء جرعة كالسابقة إدخال للمشفى لفترة 3-5 أيام في غرفة محمية و إعطاء جرعة تشعيع لنقي العظام من رتبة 0.5GY.
- ينصح باحثون آخرون بإعطاء جرعة محسوبة بناء على معطيات قياس الجرعة لإعطاء جرعة من اليود 131 تهدف إلى تسليم جرعة أقل من 300 GY إلى البقايا الدرقية.
- يجب وصف إجراءات بسيطة من أجل تقليل تشعيع النسج اللادرقية: مثل تمييه غزير، وتناول عصير الليمون لتقليل تشعيع الغدد اللعابية، واستخدام ملينات من أجل تقليل تشعيع القولون.

- يجرى تصوير ومضاني لكامل الجسم بعد إعطاء اليود بـ 3-4 أيام و يمكن أن يؤدي اكتشاف مقرات التثبيت المنتبذة إلى إجراءات علاجية محددة. و توصف المعالجة بالليفوتيروكسين بعد إعطاء اليود 131.
- في غياب التثبت المنتبذ، يراقب الفحص التصويري الومضاني للجسم كاملاً مع فعالية تشخيصية من اليود 131 بعد 6-12 أشهر من غياب التثبت في المستوى الدرقي.

6-3-7 التأثيرات الثانوية المبكرة

- يشكو المريض أحياناً من الغثيان في الأيام التالية لأخذ اليود 131. كما أن التهاب الغدة النكفية شائع، ولكن نادراً ما يليه استتراف اللعاب أو الامتلاء المتقطع للغدد اللعابية. تتم الوقاية منه بالتمييه الغزير وامتصاص عصير الليمون.
- الفقدان العابر للشهية شائع وقصير المدة.
- في حالة البقايا الدرقية كبيرة الحجم، يوقى من الوذمة الموضعية بالمعالجة الكورتيزونية.

6-4 المعالجة الإشعاعية الخارجية

- تبقى فائدة المعالجة الإشعاعية الخارجية الرقبية-المنصفية خاضعة للنقاش، ولاسيما بسبب غياب الدراسة المقارنة.
- في الدراسات المقارنة، كان لدى المرضى المشععين الأورام الأكبر حجماً والأكثر امتداداً في العنق، وذات العوامل الإنذارية الأسوأ.
- إن مصير هؤلاء المرضى أسوأ، حتى بعد التشعيع، من المرضى غير المشععين، ويشهد على ذلك الحدوث الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة. ومع ذلك يشير العديد من الدلائل إلى وجود فائدة على مستوى السيطرة و التحكم الموضعي بواسطة المعالجة الإشعاعية الخارجية لدى بعض المرضى.

6-4-1 التقنية

- تبدأ المعالجة الإشعاعية الخارجية بعد شهرين تقريباً من الجراحة، وبعد المعالجة باليود 131.
- الطاقة المستخدمة هي طاقة فوتونات الكوبالت 60 أو المسرع الخطي (4MeV).

- يتضمن الهدف المقر الدرقي، والفضوتين العقديتين العنقيتين، والمنصف العلوي.
- الجرعة المعطاة 50 GY في 25 جلسة خلال 5 أسابيع. تعطى زيادة جرعة بمقدار 5 GY إلى البؤر التنشئية القابلة للجس.
- يشعع المرضى بواسطة حقل أمامي، تحمى الرئتان والحنجرة بواقيات رصاصية.
- تعطى جرعة متممة للمنصف العلوي بواسطة حقل مخفف، بحسب معطيات قياس الجرعة لا يجب أن تتجاوز الجرعة المعطاة لنقي العظام 42 GY، لأن الجرعات الأعلى قد تحرض التهاب نقي غير عكوس.

6-4-2 الاستطبابات

- ما لا زال الجدل حول فائدة المعالجة الإشعاعية الخارجية العنقية-المنصفية. ومع ذلك فقد بيّن العديد من الدراسات فائدتها لدى بعض فئات المرضى.
- إن المعالجة الإشعاعية الخارجية أو المرافقة باليود 131 مفيدة في حالة البقايا الورمية المجهرية، وهذا ما يلاحظ في حالة الغزو الورمي خارج الدرقي.
- في دراسة أجريت في المشافي الكندية، بهذه المعالجة لوحظ تحسن (من الثلث إلى الثلاثة أرباع) في قيمة التحكم الموضعي في حالة السرطان الحليمي والجريبي، وتحسن معدل الحياة في حالة السرطان الحليمي، وهذا مماثل للمرضى الذين أجري لديهم استئصال كامل.
- في دراسة لمعهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، قللت المعالجة الإشعاعية الخارجية قيمة النكس بعد الجراحة غير الكاملة أو المشكوك بها (16% مقابل 43%).
- إن المعالجة الإشعاعية الخارجية مستطبة في حالة الاستئصال غير الكامل أو المشكوك به، ولاسيما لدى الأشخاص المسنين، الذين يكون لديهم الورم قليل التمايز وتثبت اليود 131 ضعيف أو غير موجود.
- في حالة استحالة الجراحة بسبب وجود مرض، يمكن أن تسمح المعالجة الإشعاعية بثبات طويل الأمد. بالمقابل، هذه المعالجة غير مستطبة في حالة الجراحة الكاملة ولا لدى الأطفال، حتى في حالة الأورام الواسعة، لأنها قد تشفى بالجراحة واليود 131.
- التأثيرات الحادة للمعالجة الإشعاعية الخارجية عامة (وهن) وموضعية (جلدية وبلعومية-حنجرية) وتتطلب إجراءات علاجية مناسبة.

- يمكن أن تكون الاختلاطات على المدى الطويل تصلب جلدي، انخفاض وحتى غياب التعرق، تغيرات سنية.
- الاختلاطات الأكثر شدة هي الخثرة الشريانية وتنخر الحنجرة والأورام المحرضة إشعاعياً (ساركوما النسج الرخوة).
- تلاحظ هذه الاختلاطات الخطرة على المدى الطويل لدى 5% من المرضى المشععين.
- لا ينبغي إجراء المعالجة الإشعاعية الخارجية إلا عند توقع فائدة سريرية هامة، أي عندما لا يكون للجراحة والمعالجة باليود 131 الفعالية التي نبحث عنها.

6-5 خاتمة

- تتضمن المعالجة البدئية للسرطانات الدرقية المتمايزة الجراحة في جميع الحالات.
- يجب إجراؤها من قبل جراح ذي خبرة في الجراحة الدرقية وفق البروتوكول المتبع في كل مركز و تتضمن الجراحة على الدرق وعملاً على السلاسل العقدية.
- يجرى استئصال درقي كامل (أو تحت كلي) مع تنظيف عقدي لدى أغلب المرضى الذين يعانون من سرطان سريري.
- يعالج فقط المرضى الشباب الحاملون لسرطان أقل من 1 سم ووحيد البؤرة وداخل فصي باستئصال الفص فقط.
- استطبابات المعالجة الشعاعية نادرة.

الفصل السابع

المراقبــــة

7-1 مقدمة

- بعد المعالجة البدئية لسرطان الدرق، يدخل المريض في برتوكول مراقبة يجب أن يتابع طول الحياة. وهذا يجب أن يسمح للمريض بأن يحيا حياة طبيعية.
- إن هدف المراقبة هو الاكتشاف المبكر للنكس الموضعي- الناحي والنقائل البعيدة. ويدعم هذا البحث بالاستخدام المشترك للفحص السريري، والإيكوغرافي العنقي، ومعايرة التيروغلوبيولين في المصل، والفحوص التصويرية الومضانية للجسم بأكمله باليود 131. يضاف إلى ذلك السيطرة على المعالجة بواسطة الليفوتيروكسين.

7-2 المنهجية

- تتضمن طرق المراقبة الفحص السريري والإيكوغرافي، والفحوص الشعاعية، ومعايرة التيروغلوبيولين، والتصويرالومضاني للجسم كاملاً باليود 131.

7-2-1 الفحص السريري والإيكوغرافي

- يجري جس المقر الدرقي والفضاءات العقدية العنقية بشكل منهجي. إن الآفات العقدية النقائلية ذات حجم ومكونات مختلفة، وهي بشكل عام غير مؤلمة و اعتيادية غالباً.
- إن وجود فرط تنسج لمفاوي حميد شائعٌ بعد الجراحة العقدية، ولاسيما في مستوى السلاسل الشوكية عند الأطفال.
- إن الإيكوغرافي العنقي، الذي يجري بواسطة المسبار (مسبر 7.5 MHz)، فحص متمم مفيد: يفحص المقر الدرقي والأفضية العقدية العنقية.

- الشذوذات تحت السريرية في مستوى البقايا الدرقية شائعة بعد استئصال الفص أو استئصال الدرق الجزئي.
- إن الآفات الغدية التي بقطر عدة ملليمترات شائعة ينبغي ألا تدعو للاستنتاج بشكل متسرع بوجود نكس.
- تؤخذ عدة معايير في عين الاعتبار: السياق السريري، مقر الآفات الغدية، حجمها، شكلها، بنيتها الإيكوغرافية، واحتمال استمرارها لمدة أكثر من ثلاثة أشهر.
- نادراً ما تكون الآفات العقدية الشوكية نقائلية؛ والأمر نفسه بالنسبة للآفات الغدية تحت الملليمترية، المتطاولة أو البيضوية.
- في حالة الشك، يمكن أن يساعد البزل بالإبرة الرفيعة مع فحص خلوي ومعايرة التيروغلوبيولين في سائل مادة البزل في تحديد طبيعة هذه الآفات الغدية العنقية.
- لدى أقل من 20% من المرضى المصابين بنقائل عقدية، لا يمكن اكتشاف قيمة التيروغلوبيولين في المصل أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين، ولدى الثلث، لا يمكن إثبات أي تثبت لليود. وبالتالي لا تسمح النتائج الطبيعة لهذه الفحوص باستبعاد الطبيعة النقائلية لآفة عقدية عنقية.
- يبحث الفحص السريري عن علامات الانتشار البعيدة، عظمية (آلام، تورم)، أو تنفسية (عسر تنفس، ألم).

7-2-2 التصوير الشعاعي Radiographie

- النقائل الرئوية عقدية صغيرة أو نقائل عقدية كبيرة. إن النقائل العقدية الدقيقة غالباً منتشرة، حجمها مختلف، وهي غالباً ذات حد لا يمكن التعرف عليه، وحتى بالإيكوغرافي ذي النوعية الممتازة.
- في حالة النقائل ذات القطر الأقل من 10 ملم، يمكن أن يكون الإيكوغرافي طبيعياً. ولدى نصف هؤلاء المرضى، أظهر التصوير الطبقي المحوري للرئة الذي أجري بدون حقن مادة تباين يودية (مادة ظليلة) وجود عقيدات محيطية دقيقة.
- مع ذلك، لا يستطيع هذا الفحص أن يظهر العقيدات الدقيقة التي يقل قطرها عن 2-3 ملم. والأمر نفسه في حالة العقيدات الرئوية الصغيرة، وحتى القليلة العدد، حيث يثبت التصوير الطبقي المحوري للرئة وجود عقيدات متعددة صغيرة.

- قد يكون من الصعب إظهار الآفات الغدية المنصفية بالتصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي، سواءً بسبب طولها الصغير، أو بسبب التداخل الجراحي التالي.
- تكون النقائل العظمية حالة للعظم ومن الصعب غالباً إظهارها بالتصوير الشعاعي القياسي. يعتبر هذا الفحص طبيعياً لدى 10% من المرضى الذين لديهم نقائل عظمية معروفة.
- يبحث التصوير الومضاني العظمي عن الشذوذات التي يصعب أحياناً إثباتها (نقص التثبت، فرط التثبت المعتدل، أو الصورة التي تعكس نقص التثبت المركزي وفرط التثبت المحيطي).
- تظهر هذه الآفات العظمية بشكل أفضل بالتصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي.

7-2-3 معايرة التيروغلوبيولين في المصل

- لا ينتج التيروغلوبيولين (وهو الغليكوبروتين اليودي الذي يدعم اصطناع الهرمونات الدرقية) إلا من قبل الخلايا الجريبية الدرقية. وعليه، بعد التدمير الكامل للنسيج الدرقي الطبيعي، يجب أن تكون قيمته غير قابلة للكشف. وكل ارتفاع يعكس استمرار وجود نسيج تنشئي. و قد أكدت التجربة هذه النظرية.
- يكون التيروغلوبيولين غير متجانس، مع وجود اختلافات في درجة اليودنة، والمحتوى من الكاربوهيدرات، ودرجة الفسفرة أو الكبرته، والتتالي الببتيدي.
- كما وصفت اختلافات بين Tg الموجود في الدرق وTg الجائل، وبين Tg الذي تنتجه الخلايا الطبيعية وTg الذي تنتجه الخلايا الورمية. تفسر هذه المظاهر جزئياً لماذا لم يسمح باعتماد معيار قياسي عالمي بإزالة جميع الاختلافات بين طرائق المعايرة.
- مع ذلك، وعلى الرغم من أنه لا يتم تمييز التيروغلوبولين Tg الجائل بشكل تام، فإنه لا بد من معايرته من أجل متابعة المريض.

7-2-3-1 طرائق المعايرة

- تعتمد الأهمية السريرية للتيروغلوبيولين (Tg) على نوعية التقنيات المستخدمة.
- لقد طور ذلك كثيراً منذ المعايرة الأولى التي وصفها Van Herler في عام 1973. وهي معايرة شعاعية-مناعية (RIA) تستخدم ضادات متعددة النسيلة anticorps plyclonal للأرنب. ومع هذه التقنية، كانت الحساسية الوظيفية التي توافق معامل التغير المساوي لـ 10% ومعامل التغير المساوي لـ 20% 3-4 نغ/مل، وهذا ما كان يعتبر في ذلك الزمن ممتازاً.

- في منتصف الثمانينات، استعملت معايرات شعاعية مناعية مترية (IRMA) تستخدم أضداداً وحيدة النسيلة anticorps monoclonal لـــ Tg. كانت الحساسية الوظيفية 1-2 نانوغرام/مل، كانت العلاقة مع ria ممتازة. ومنذ عام 1995، تحسنت الحساسية الوظيفية لهذه المعايرات إلى قيمة أقل من 1 نغ/مل.
- تشكل معايرات IRMA حالياً الطرق المرجعية. وهي مستخدمة في أغلب المراكز الأوروبية.
- من وجهة نظر عملية، المعيار الهام هو اختيارية المعايرة (Tg قابل للكشف في حالة البؤر التنشئية، وغير قابل للكشف في حالة الشفاء الكامل)، لا يرافق تحسن الحساسية الوظيفية تحت 0.5 نغ/مل في بعض المعايرات بزيادة في تواتر القيم القابلة للكشف.
- يمكن أن تغير أضداد Tg الذاتية الجائلة (التي تكتشف لدى حوالي 15% من المرضى المصابين بسرطان الدرق المتمايز) من نتائج معايرة Tg.
- قد توجد تداخلات أخرى ذات منشأ غير معروف. تختلف هذه التداخلات باختلاف نوع المعايرة المستخدمة.
- عند استخدام طريقة RIA، لا يمكن توقع طبيعة هذه التداخلات. إذ إنها تعتمد على العديد من العوامل، منها الواسم، ونوعية الضد الأول، وطريقة الفصل ويمكن أن تحرض إما إيجابيات كاذبة أو سلبيات كاذبة.
- في طرق IRMA، لا تحرض الأضداد الذاتية إلا سلبيات كاذبة. وبذلك، في وجود الأضداد الذاتية، تشير قيمة Tg القابل للكشف في طريقة IRMA إلى وجود نسيج درقي، ولكن القيمة غير القابلة للكشف لا تسمح بتأكيد غيابه.
- اقترح إجراء اختبار تغليف Tg بشكل موازٍ لكل معايرة Tg من أجل تمييز المصول التي تتداخل أضداد Tg فيها (تغليف < 70-80%) عن الأضداد التي لا تتداخل (تغليف 70-80%).
- في دراسة حديثة، لا يجب اعتبار أمر عدم اكتشاف Tg في مصل حاوٍ على أضداد Tg كنتيجة موثوقة، مهما كانت نتيجة اختبار التغليف.
- عملياً، يجرى اختبار التغطية في كل مصل في نفس الوقت الذي تجرى فيه معايرة Tg. يبحث عن تداخلات في هذه المعايرة، ويسمح باستقصاء تأثير الحمال (hook effect، وهو نتيجة منخفضة بشكل كاذب في حالة التراكيز العالية جداً).

- كما تجرى معايرة أضداد Tg لدى هؤلاء المرضى في الفترة الأولى من المتابعة و بعد ذلك، لا تعاير إلا لدى المرضى الذين كان هذا الفحص إيجابياً لديهم في البداية.
- تعتمد المصول غير الحاوية على أضداد Tg الذاتية والمصول ذات اختبار التغطية الإيجابي.
- حتى لو كان اختبار التغطية طبيعياً، يجب أن يدعو وجود أضداد Tg إلى الحذر في حالة Tg التيروغلوبولين غير القابل للكشف.

7-2-3-2 *النتائج*

- قيمت فائدة معايرة التيروغلوبيولين، بالنسبة للحساسية والنوعية، في العديد من الدراسات الكبيرة للمرضى الذين لا يملكون أضداد Tg (anticorps anti-tg) أو الذين لديهم اختبار التغطية إيجابي (طبيعي) وذلك بمقارنة قيمته المصلية مع نتائج الفحوص الأخرى للمراقبة وفي حالتين سريريتين؛ خلال المعالجة بـــ FT4، وفي حالة قصور الدرق بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية.
- بما أنه يمكن إنتاج Tg من قبل النسيج الدرقي الطبيعي والورمي وبما أن إنتاجه يحرض بـــ TSH، يجب تفسير قيمة Tg بحسب قيمة TSH المقيسة بشكل مزامن، ولكن أيضاً بحسب وجود البقايا الدرقية اللاورمية.
- في حالتين نادرتين، بُلغ عن معايرات إيجابية كاذبة ومعايرات سلبية كاذبة. يمكن أن ترتبط بعدم كفاية حساسية ونوعية تقنية المعايرة المستخدمة، ولاسيما في القيم الضئيلة، في استقصاء غير كافٍ أو في تفسير سيئ للمعايير الأخرى للاستقصاء.
- يظهر الجدول 7-1 نتائج معايرة Tg في دراستين هامتين، دراسة معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR ودراسة معهد الغدد الصم في Pise حيث أجريت معايرات IRMA وTg واستقصاءات الامتداد.

7-2-3-3 *حالة المرضى مع اثبات لوجود المرض*

- يكون التيروغلوبولين Tg مرتفعاً خلال المعالجة بالليفوتيروكسين لدى فقط جميع المرضى الحاملين لنقائل مرئية بالتصوير الشعاعي المعياري. وبالتالي فإن الفحوص الشعاعية غير مفيدة إلا عندما تكون قيمة Tg غير قابلة للكشف.
- تختلف قيم Tg بشكل كبير من مريض نقائلي إلى آخر.

الجدول 1-7 : معدل التيروغلوبولين القابل للكشف بعد استئصال الدرق التام في حالتين:

– خلال المعالجة بالليفو تروكسين FT4 – عند الفطام من المعالجة بالليفوتروكسين FT4

	خلال المعالجة بالليفوتروكسين FT4		بعد الفطام من الليفوتروكسين FT4	
	Villejuif*	Pise***	Villejuif	Pise
الشفاء الكامل Rémission compléte**	5/349 (1.4 %)	36/517 (6.9 %)	11/95 (11.5 %)	117/438 (26.7 %)
النقائل العقدية Métastases ganglionnaires	19/24 (79.1 %)	52/66 (78.7 %)	26/27 (96.3 %)	126/136 (92.6 %)
النقائل البعيدة Métastases à distance	162/165 (98.1 %)	138/153 (90.2 %)	181/181 (100 %)	290/292 (99.3 %)
النقائل غير المرئية شعاعياً Don't metastases infraradiologiques	41/43 (95.3 %)	-	61/61 (100 %)	-

* معايرة IRMA المستخدمة في ضاحية VILLEJUIF الباريسية لها حساسية وظيفية تصل إلى 1 نانو غرام/مل وتمتاز عن المعايرة المستخدمة في مركز PISE الإيطالي والتي لها حساسية وظيفية 3 نانو غرام/مل

** يعرف الشفاء الكامل بغياب الشذوذات السريرية والشكلية وعلى لوحة التصوير الومضاني باليود المشع 131I

*** في دراسة معهد الغدد الصم في Pise شملت الدراسة جميع أنواع معايرة التيروغلوبولين المطبقة.

- لوحظ وجود علاقة بين قيمة Tg والكتلة الورمية خلال متابعة المرضى الذين لم تثبت نقائلهم اليود 131 والذين لم يعالجوا بفعالية، ومع ذلك فإن كمية النسيج التنشئي الضرورية لحدوث زيادة قابلة للكشف في قيمة Tg غير معروفة، وتعتمد بدون شك على المميزات الحيوية للورم.

- أثناء المعالجة بـ T4، تكون قيمة Tg مرتفعة بشكل عام في حالة النقائل كبيرة الحجم، وأقل ارتفاعاً في حالة النقائل البعيدة المرئية بالتصوير الشعاعي المعياري، ومنخفضة وحتى غير قابلة للكشف في حالة النقائل العقدية العنقية المفردة.

- لا يمكن كشف Tg إلا لدى 5% من المرضى الحاملين لنقائل رئوية تحت شعاعية، ولدى 20% على الأقل من المرضى الحاملين لنقائل عقدية عنقية معزولة.

- تبين هذه النتائج الأهمية الإنذارية للاكتشاف المبكر للنقائل وضرورة إجراء معايرة ذات حساسية وظيفية عالية (أقل من 1 نانوغرام/مل).
- بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، يزيد TSH من إنتاج Tg (التيروغلوبولين) في المصل من قبل النسيج الدرقي الطبيعي و من النسيج التنشئي، حتى عندما لا يركز اليود 131.
- في هذه الحالة، تكون قيمة Tg قابلة للكشف، بقيمة غالباً أعلى من 10 نانوغرام/مل، لدى جميع المرضى الحاملين لنقائل بعيدة، بما فيها النقائل تحت الشعاعية. وكذلك الأمر في حالة النقائل العقدية العنقية المعزولة، حيث قيمة Tg قابلة للكشف، وهي بمستوى مرتفع غالباً.
- وصفت حالات استثنائية لنقائل بعيدة مع قيمة Tg غير قابلة للكشف بعد الفطام. إذا كان بالإمكان نسب بعض هذه السلبيات الكاذبة إلى مشكلات منهجية، فإنه يبدو أنه من النادر أن تكون النقائل ذات المنشأ الورمي قادرة على تركيز اليود 131 ويمكن إظهارها بالفحوص التصويرية الومضانية، دون زيادة القيمة المصلية لــ Tg؛ يمكن أن يكون ذلك ناتجاً عن غياب إنتاج Tg من قبل النسيج التنشئي، أو إنتاج Tg لا يمكن كشفه بواسطة الأضداد وحيدة النسيلة في المعايرة.

7-2-2 حالة المرضى الذين لا يوجد لديهم إثبات على وجود المرض

- بعد الاستئصال التام للدرق (استئصال الدرق التام والمعالجة باليود 131)، تكون قيمة Tg أثناء المعالجة بــ T4 غير قابلة للكشف لدى 93-98% من المرضى، وضعيفة (< 5 نغ/مل) لدى الآخرين.
- بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، تبقى قيمة TSH غير قابلة للكشف لدى 75-95% من المرضى؛ تزداد لدى المرضى الآخرين، ولكنها تبقى في أغلب الأحيان بقيم أقل أو مساوية لــ 5 نغ/مل.
- بعد الاستئصال الدرقي الكامل، ولكن في غياب المعالجة المستأصلة باليود 131، قيمة Tg غير قابلة للكشف أثناء المعالجة بالليفوتروكسين لدى 93% من المرضى، ومنخفضة، بقيمة أقل من 5 نغ/مل لدى الآخرين.
- يمكن أن تبقى قيمة Tg مرتفعة لعدة أسابيع بعد استئصال الدرق، ولا ينبغي أخذها بعين الاعتبار إلا عند قياسها بعد أكثر من 3 أشهر بعد التداخل.

- بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية تبقى قيمة **Tg** غير قابلة للكشف لدى **80%** من هؤلاء المرضى بالرغم من وجود تثبت في مستوى البقايا الدرقية اللاورمية لدى أغلب هؤلاء المرضى، ولكنه ضعيف، أقل من **2%** من الجرعة المعطاة؛ هذا التثبت قابل للكشف، ولكنه في أغلب الأحيان منخفض القيمة (< **10** نغ/مل) لدى الآخرين.
- بعد الاستئصال الفصي، لا يمكن اكتشاف قيمة **Tg** أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين إلا لدى نصف المرضى. ولكنها في أكثر الأحيان غير قابلة للكشف عندما لا يمكن كشف قيمة **TSH**.
- يبين إيكوغرافي الفص المتبقي عقيدات دقيقة لدى معظم المرضى الذين لديهم قيمة **Tg** قابلة للكشف، ولكنها غائبة عندما يكون التيروغلوبولين **Tg** غير قابل للكشف. بسبب قدها الصغير، من الصعب تحديد طبيعة هذه الشذوذات الإيكوغرافية، ولاسيما بالبزل الخلوي.
- في حال الشك التشخيصي أو اشتداد هذه الشذوذات بالفحوص المتعاقبة، تستطب الجراحة الكلية. ويشكل ذلك سبباً لإجراء استئصال الدرق الكامل لدى جميع المرضى المصابين بسرطان الدرق المتمايز.
- حالياً، وصف معالجة مثبطة بالليفوتيروكسين بعد استئصال الدرق يمنع ظهور هذه الشذوذات في مستوى الفص المتبقي.
- بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، تكون معايرة **Tg** ذات معلومات ضئيلة لدى هؤلاء المرضى، لأنه يمكن إنتاج **Tg** من النسيج الدرقي اللاورمي المتبقي أو من قبل بؤر تنشئية محتملة.

الجدول **2-7**: معدل التيروغلوبولين القابل للكشف (أكبر **1** نانو غرام/مل) خلال المعالجة بالليفوتروكسين عند المرضى المعافين بعد المعالجة الأساسية (النتائج المأخوذة من معهد غوستاف روسو **IGR** في ضاحية **Villejuif** الباريسية)

Thyroïdectomie totale + 131 I	**5/349**	**(1.4 %)**
Thyroïdectomie totale	**6/88**	**(6.8 %)**
Lobectomie	**55/126**	**(43.6 %)**

7-2-3-5 القيمة التوقعية لقيمة Tg

- سمحت متابعة المرضى الذين أجريت لديهم معايرة Tg لحوالي عشرين سنة بتعيين القيمة التوقعية.

أولاً : القيمة التوقعية الإيجابية

- عند إدخال معايرة Tg في الروتين، لم يكن لدى 13% من المرضى الذين لم يثبت لديهم وجود مرض بعد الاستئصال الكامل للدرق، قيمة Tg قابلة للكشف أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين.
- نذكّر بأنه يمكن كشف Tg أثناء هذه المعالجة بقيمة ضئيلة، قريبة من حد حساسية التقنية المستخدمة، تبين معايرة أخرى لـ Tg تجرى بعد الفطام حدوث زيادة في قيمة Tg بعامل معادل أو يزيد على 4. يمثل غياب هذه الزيادة في هذه الحالة نتيجة إيجابية كاذبة.
- لدى 80% من هؤلاء المرضى الذين كانت لديهم قيمة Tg قابلة للكشف (أكبر 10 نغ/مل أثناء المعالجة بـ FT4 و> 40 نغ/مل بعد الفطام) وليس لديهم أي شذوذ في التصوير الومضاني السلبي للجسم بأكمله مع 74-185 MBq (2-5 mCi).

الجدول 7-3 : فائدة التصوير الومضاني البعد الجراحي في حالة ارتفاع معدل التيروغلوبولين وغياب التثبيت اليود 131 I على لوحات التصوير الومضائي التشخيصي

	مجموعة الدراسات		
	Pacini (107)	Pineda (108)	Schlumberger (128, 129)
عدد المرضى	17	17	25
المقر الدرقي	3	6	6
الرقبة والمنصف	4	7	4
الرئتين	9	3	8 (+ 1 os)
السلبية	1	1	7*

سبعة مرضى طوروا نقائل رئوية بدون تثبيت اليود 131 بعد 2-3 سنوات

- لكن التصوير الومضاني للجسم بأكمله الذي أجري بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi) بيّن وجود تثبتات عنقية أو بعيدة.
- لدى المرضى الآخرين، اكتشفت نقائل، بشكل عام غير مثبتة، بالفحص السريري والشعاعي بعد عدة سنوات.
- تبين هذه المعطيات بوضوح أنه لا يجب اعتبار قيمة Tg القابلة للكشف، حتى في غياب الشذوذات الأخرى، عاملاً إيجابياً، ولكن يجب أن تقود إلى إجراء فحوص أخرى، ولاسيما التصوير الومضاني للجسم كاملاً بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi).
- بسبب سرعة النمو البطيئة جداً لأغلب سرطانات الدرق، يمكن ملاحظة زيادة في قيمة التيروغلوبولين Tg قبل عدة سنوات من الإثبات السريري أو الشعاعي للنقائل البعيدة، ولاسيما عندما لا تكون قادرة على تركيز اليود 131.
- حالياً يعتبر حسب الدراسات 1-7% من المرضى في حالة شفاء بعد الاستئصال التام للدرق وتكون قيمة التيروغلوبين Tg قابلة للشفاء خلال المعالجة بالليفوتيروكسين.
- يرتبط انخفاض عدد المرضى الذين يبقى Tg لديهم قابلاً للكشف مع معالجة بدئية أكثر فعالية ومتكيفة بشكل أفضل مع إجراء فحوص شكلية (مورفولوجية) أكثر حساسية، ولاسيما التصوير الومضاني للجسم كاملاً بعد كل إعطاء جرعة علاجية تساوي 100 mCi من اليود 131.
- إن قيمة التيروغلوبولين Tg التي ينصح اعتباراً منها بإعطاء جرعة 100 mCi من اليود 131 هي 5 نانوغرام/مل أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين. و10 نانوغرام/مل حين الفطام.
- بعد استئصال الدرق التام، إن إثبات وجود بؤر التثبيت العقدية أو البؤر البعيدة بالتصوير الومضاني، الذي يجرى بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi) بهدف استئصالي، أكثر شيوعاً كلما كانت قيمة Tg يوم أخذ اليود 131 أعلى.
- بين هذا الفحص وجود بؤر تثبيت في مستوى الأفضية العقدية أو البعيدة:

1. لدى 11% من المرضى الذين كانت لديهم قيمة Tg أقل من 5 نانوغرام/مل يوم أخذ اليود 131.
2. لدى 24% من المرضى الذين كانت لديهم قيمة Tg تتراوح بين 6 و15 نانوغرام/مل.
3. لدى 46% من المرضى الذين كانت القيمة لديهم أكبر من 15 نانوغرام/مل يوم أخذ اليود 131.

- بيّن ذلك كله أنه من الضروري إجراء تصوير ومضاني للجسم بأكمله بعد كل إعطاء علاجي لليود 131، حتى عندما تكون قيمة Tg منخفضة حين إعطاء اليود 131، حتى في وجود البقايا الدرقية ذات الأبعاد الصغيرة.

الجدول 7-4 : نتائج التصوير الومضائي لكامل الجسم المطبق بعد 4 أيام من إعطاء الجرعة الأولى الاستئصالية من اليود 131 بمقدار 100mCi بحسب معدل التيروغلوبولين المأخذو يوم إعطاء اليود 131

113 مريض درسوا بالتالي بعد استئصال الدرق الكامل.

التصوير الومضائي لكامل الجسم بإعطاء 100mCi من اليود 131 المشع			
معدل Tg التيروغلوبولين Taux de Tg (ng/ml)	البقايا الدرقية* (%)	التثبيت العقدي (%)	تثبيت النقائل البعيدة (%)
1 - 5 (n = 70)	89	11	0
6 - 15 (n = 17)	76	12	12
> 15 (n = 26)	54	19	27

* التثبيت أقل من 2% بعد استئصال الدرق التام

القيمة التوقعية السلبية

- لم تكشف متابعة المرضى الذين لديهم قيمة Tg غير قابلة للكشف بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، على المدى الطويل (أكثر من 15 سنة)، وجود أي نكس، حيث يشكل Tg المعيار الأكثر موثوقية للشفاء التام.
- بالمقابل، نكس 10% من المرضى الذين لديهم قيمة Tg غير قابلة للكشف أثناء المعالجة بـــ FT4 تصبح قابلة للكشف بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية.
- حالياً، (عند الاشخاص الذين لديهم التيروغلوبَولين غير قابل للكشف أثناء المعالجة بالتيروكسين و تزيد عن 10 نانوغرام بعد الفطام من الهرمونات الدرقية) يجرى تصوير ومضاني للجسم بأكمله باليود 131 بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi).

- يجب أن تكون قيمة TSH، التي تقاس قبل إعطاء اليود 131، أعلى من 25 ميكرو وحدة/مل، وإلا يؤجل الفطام.
- عندما يكون هذا الفحص سلبياً، تجرى المراقبة تحت الليفوتيروكسين. وبالتالي لا يجرى تصوير ومضاني آخر مع 3.7 GBq من اليود 131 إلا عندما تصبح قيمة التيروغلوبولين Tg أعلى من 5 نغ/مل أثناء المعالجة بـــ FT4.

7-2-4 التصوير الومضاني للجسم كاملاً باليود 131

7-2-4-1 تثبيت اليود 131 من قبل النسيج التنشئي

- تعتمد فعالية التصوير الومضاني للجسم بأكمله على قدرة النسيج التنشؤي على تثبيت اليود 131.
- يمكن إثبات تثبيت اليود 131 لدى ثلثي المرضى الحاملين لنقائل بعيدة.
- يُوجد العديد من العناصر التي تستحق الذكر:

1. إن تثبت اليود 131 أكثر شيوعاً لدى المرضى الشباب، في حالة السرطان الحليمي أو الجريبي جيد التمايز وفي حالة النقائل صغيرة الأبعاد، وهو أقل شيوعاً في حالة السرطان الجريبي قليل التمايز أو الغازي، وسرطان الخلايا الأليفة للحمض.
2. يجب تجنب فرط الحمل اليودي الذي يمكن أن يثبط تثبيت اليود 131. في حالة الشك، يتم البحث عن فرط الحمل بقياس اليود البولي قبل أخذ اليود 131.
3. لا بد من التحريض بواسطة TSH.

- حالياً، يمكن استخدام بروتوكولي تحريض:

أ) إما إيقاف المعالجة بـــ FT4 قبل 4 أسابيع من إعطاء اليود 131.

ب) أو إيقاف هذه المعالجة، ثم إعطاء FT3 بجرعات متزايدة (25 مكغ/يوم في الأسبوع الأول، 50 مكغ/يوم في الأسبوع الثاني، 75 مكغ/يوم في الأسبوع الثالث) لمدة 3 أسابيع، ثم إيقاف كل المعالجات قبل أسبوعين من إعطاء اليود 131.

- يفيد إعطاء FT3 في تقليل فترة قصور الدرق السريري.
- تقاس قيمة TSH قبل أخذ اليود 131 لأن قيمة TSH، لدى هؤلاء المرضى، ولاسيما لدى الأشخاص المسنين وهؤلاء الذين قيمة TSH لديهم غير قابلة للكشف أثناء المعالجة بـــ FT4،

تبقى في هذه الشروط بقيمة أقل من 25 ميكرو وحدة/مل. لذا يجب تأخير الفطام لأسبوع أو اثنين.

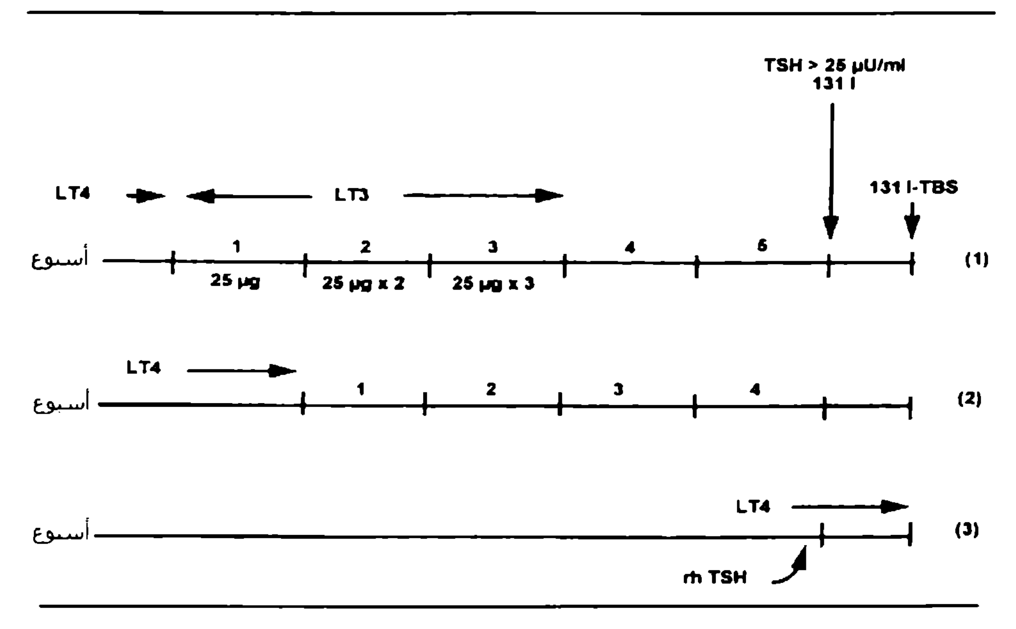
- يشكل الحقن داخل العضلي لـ TSH البشري المؤشب بديلاً حيث يحقن خلال المعالجة بـ FT4، ويجنب حدوث قصور الدرق، وله القليل من التأثيرات الثانوية.
- في دراسة، كانت فعاليته مشابهة لفعالية الفطام لدى أكثر من 80% من المرضى.

الصورة 1-7 : بروتوكول التحضير للتصوير الومضاني لكامل الجسم باليود 131

بروتوكول 1: إيقاف FT4 واستبداله بـ FT3 خلال 3 أسابيع ومن ثم إيقاف FT3 خلال أسبوعين

بروتوكول 2: إيقاف FT4 خلال 4 أسابيع

بروتوكول 3 : الحفاظ على المعالجة بـ FT4 والتحريض بـ rhTSH المؤشب



- إن جرعة اليود المعطى بهدف التشخيص 74-185 GBq (2-5 mCi). ولا ينصح باستخدام جرعات تشخيصية أعلى، لأنها قد تؤدي إلى إنقاص التثبت اللاحق لليود 131، عندما يجب إعطاء جرعة علاجية. وهذا التثبيط الوظيفي والعابر للنسيج الدرقي التنشئي موثق بشكل سيئ.

- تجب الإشارة إلى أن التصوير الومضاني للجسم كاملاً مع جرعة تشخيصية غير مفيد في حالة النكس الموضعي الناحي أو البعيد. لأنه، في هذه الحالات، يجب إعطاء جرعة علاجية من اليود 131، مهما كانت نتائج الفحص التشخيصي. (نذكر بأنه يجب التحقق من غياب الحمل قبل أي إعطاء لليود 131).
- بشكل عام، الفترة المثالية لإجراء التصوير الومضاني للجسم كاملاً هي بعد 72 ساعة من إعطاء جرعة تشخيصية من اليود 131، عندما تكون الجرعة الجائلة ضعيفة وعند نقصان التثبتات أو الإفرازات في أعضاء مثل الحنجرة، والغدد اللعابية، والمعدة، والثدي، والأوعية والقولون.
- يرتبط التثبت المنتشر في مستوى الكبد بالتركيز الكبدي للبروتينات اليودية الفعالة شعاعياً والتي تتشكل في النسيج الدرقي، وهي دليل غير مباشر على التثبت. الإيجابيات الكاذبة نادرة، ويمكن أن تكون ناتجة عن التلوث الجلدي، أو التهاب كالتهاب القصبات المزمن، أو الوذمة الرئوية، أو حرق جلدي أو ورم حبيي سيئ.
- كما لوحظ تثبت مماثل لليود في مستوى القيل المائية المهبلية أو الجيوب الجنبية-الشفافية، أو البقايا التيموسية.
- تسمح طرق بسيطة بتقليل جرعة التشعيع لبعض الأعضاء، وتحسين نوعية الصور، وإنقاص نسبة الإيجابيات الكاذبة: يقلل تناول عصير الليمون التثبت اللعابي؛ يقلل امتصاص كميات هامة من المشروبات التشعيع المثاني و تقلل المعالجة الملينة التلوث القولوني.
- هذه الإجراءات مفيدة بشكل خاص بعد إعطاء جرعة علاجية من اليود 131. ويطلب من المرضى الاغتسال وتغيير ملابسهم قبل التصوير الومضاني من أجل تجنب التلوث الجلدي أو تلوث الثياب.
- لا بد من تمييز الآفات المثبتة في مستوى العنق والمنصف: حيث يسمح تحديد التوضع التشريحي فقط بتمييز البقايا الدرقية الطبيعية من النقائل العقدية المثبتة على الصورة الومضانية، حيث تشير هذه النقائل إلى ضرورة المعالجة المتممة.
- كما يفضل تحديد التوضع الدقيق للنقائل العظمية بالتصوير الومضاني الطبقي أو الومضاني بوجود واسمين مختلفين (اليود 131 وواسم عظمي).
- تحديد التوضع الومضاني يزداد أهمية عندما تزداد صعوبة إظهار هذه النقائل، ولاسيما الضلعية، بالفحوص الشكلية (المورفولوجية) الأخرى.

7-2-4-2 أجهزة الكشف

- جهاز الكشف حالياً هو الغاما كاميرا ذات الرأس المزدوج. التي تكتشف الفوتونات المنبعثة من اليود 131 ذات الطاقة المساوية لـ 364 keV مع فعالية ودقة طاقة مثالية. يربط بحاسوب من أجل تسجيل ومعالجة المعطيات.

- تملك الغاما الكاميرا، ذات الرأسين المجهزين بكريستال ذي حقل بصري قطره 500 mm، ولكن ثخانته لا تتجاوز 12.5 مم، له القدرة على كشف و التقاط فوتونات اليود 131 من رتبة 40%، المسددة collimateur (ذات الطاقة العالية) مكيفة لطاقة فوتونات اليود 131.

- مع الكامير غاما ذات الرأسين التي تستخدم سرعة مسح بطيئة، يتم التعرف على الصور بشكل أفضل من الصور التي يزودها التصوير الومضاني المجهز برأسين متقابلين.

- في المعهد الفرنسي Gustave-Raussy، يستخدم مصور ومضاني برأسين متقابلين منذ عشرين سنة. كل رأس مجهز بكريستال ثخين (101 مم).

- لهذا الجهاز فعالية اكتشاف 99% من الفوتونات الصادرة من اليود 131، المسددة collimateur مكيفة لطاقة الفوتونات، مما يسمح بالحصول على دقة فراغية جيدة.

- يسهل الاكتساب المتزامن للبعد الأمامي والبعد الخلفي معالجة المعلومات للمعطيات، ويسمح بالحصول على استجابة مستقلة عن عمق المصدر، مما يسمح بقياس التثبيت في مستوى كل بؤرة مهما كان مستوى العد.

- يسمح قياس تثبيت اليود 131 في مستوى كل مقر مثبت بتحديد، وتقدير فعالية المعالجة باليود 131. مع الوسائط الحالية،ˋويمكن قياس التثبيت بدقة 20%. ومع المصور الومضاني المجهز برأسين، يمكن إظهار تثبيتات ضئيلة بمقدار 1 Ci في الرئة و0.1 Ci في الآفات الغدية.

- قد يكون من الصعب إظهار، على نفس الصورة، تثبتات مرتفعة وتثبتات ضئيلة.

- لدى المريض الحامل لبقايا درقية، يجري إشباع للصور الدرقية، من أجل البحث عن بؤر خارج درقية محتملة ضئيلة التثبيت.

- يسهل تدمير البقايا الدرقية بواسطة اليود 131 الكشف لاحقاً عن مقرات التثبيت المنتبذة، قليلة الكثافة.

7-2-4-3 التصوير الومضاني التالي للعلاج

- يسمح التصوير الومضاني الذي يجرى بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi) من اليود 131 بإظهار بؤر التثبيت غير المميزة بفعاليات تشخيصية من رتبة 74-185 MBq (2-5 mCi).
- إذا كانت النسبة المئوية للتثبت نفسها بعد إعطاء جرعة تشخيصية وجرعة علاجية، يمكن اكتشاف تثبت اليود 131 من قبل آفة تنشئية بعد إعطاء 3.7 GBq (100 mCi)، في حين أنها ضئيلة جداً يعسر اكتشافها بعد إعطاء جرعة تشخيصية.
- يجب إجراء التصوير الومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام من كل إعطاء علاجي لليود 131.
- لقد قيل بأن هذه الزيادة في حساسية الفحوص الومضانية للجسم كاملاً دون أهمية عملية. و هذا خاضع للنقاش:

أولاً: اليود 131 ليس الطريقة العلاجية الوحيدة فمثلاً، يمكن إجراء الجراحة للآفات الغدية النقائلية.

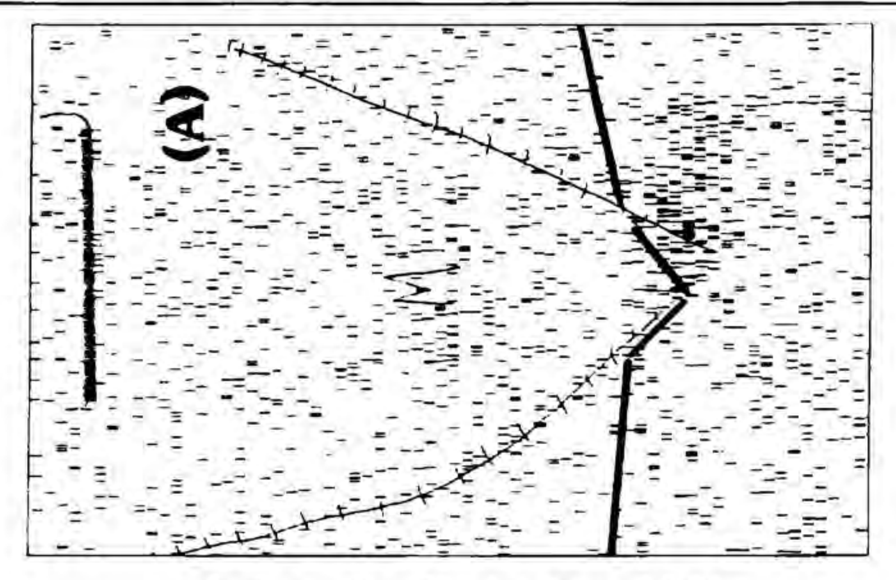
ثانياً: المعيار الهام لوجهة النظر العلاجية هو التركيز الفعال شعاعياً.

- يمكن أن تنتج كمية ضئيلة من اليود 131 مثبتة في نقيلة صغيرة تركيزاً فعالاً شعاعياً أعلى من كمية أكبر من اليود 131 المتثبتة في نقيلة كبيرة الحجم.
- كما بينت التجربة أن النقائل الصغيرة التي يصعب إظهارها بالتصوير الومضاني التشخيصي كانت تشفى غالباً باليود 131.
- هذا يؤكد أهمية وجوب معالجة النقائل وهي لا تزال صغيرة، أي النقائل اللامرئية بالتصوير الومضاني المعياري.
- من جهة أخرى هذا يبرر، في حالة الارتفاع المفرد لقيمة Tg في المصل، إعطاء جرعة علاجية من اليود 131 مع تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام.
- في حالة النقائل المعروفة، التصوير الومضاني بجرعة تشخيصية غير مفيد لأنه لا يغير القرارات العلاجية.

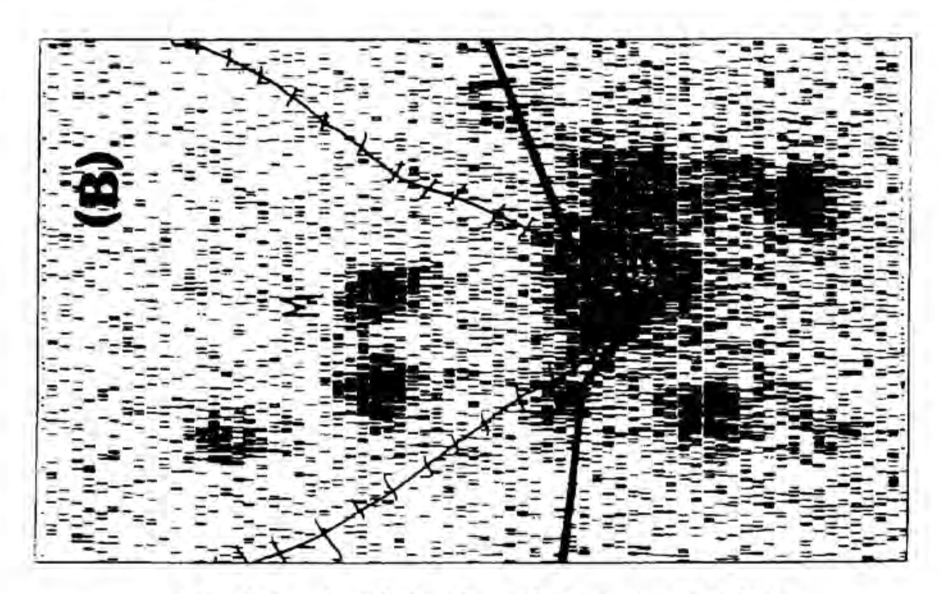
7-2-4-4 النظائر الواسمة الأخرى

- استخدمت نظائر واسمة أخرى عند غياب تثبت اليود 131 في مستوى النقائل، وهذه حالة ثلث المرضى النقائليين. التصوير الومضاني المناعي الذي يستخدم أضداد التيروغلوبولين Tg وحيدة النسيلة موسومة باليود 131 أو الإنديوم 111، أو التاليوم، أو SESTA-MIBI ذات أهمية تطبيقية ضئيلة بسبب حساسيتها الضعيفة.

الصورة 7-2 : تصوير ومضاني مطبق بعد إعطاء 74MBq(2mCi) من اليود المشع 131I اللوحة (A) وإعطاء 3.7GBq(100 mCi) اللوحة (B)



نلاحظ تثبيت ضعيف مرئي في القسم الأيسر من اللوحة



نلاحظ عدة تثبيتات ثنائية الجانب وتحت الترقوة والسباتية الوداجية

- من خلال الخبرة يمكن استخدام الواسمات الأخرى أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين:

1. مماثلات السوماتوستاتين الموسوم بالإنديوم 111 (Octreoscan, Mallinckrodt)، والذي يلاحظ تثبيته لدى 75% من المرضى الحاملين لنقائل لا تثبت اليود 131؛ ومع ذلك فإن هذا التثبت قليل الشدة، ويلاحظ في مستوى الآفات كبيرة الحجم؛ كما أن هذا التثبت ليس نوعياً ويمكن ملاحظته في مستوى البؤر الالتهابية أو الباثولوجيات الأخرى.
2. Tc99m-Tetrofosmine، الذي أشير مؤخراً لأهميته.
3. F18-Fluoro-Deoxyglucose، الذي يسمح بإظهار أغلب الآفات التي لا تثبت اليود 131 والتي لا تحدث زيادة في قيمة Tg؛ هذه التقنية مكلفة، وتتطلب كاميرا في الموضع.

7-3 استراتيجية المراقبة

- طورت استراتيجية للمراقبة منذ حوالي 15 سنة، ثم شرعت بالنسبة للمرضى الذين ليس لديهم تداخلات في معايرة التيروغلوبولين Tg.
- تحدث أغلب حالات النكس خلال السنوات الأولى من المتابعة، لكن قد يظهر بعضها بعد عقود من الشفاء الظاهري. وبالتالي يجب أن تكون المراقبة كثيفة في البداية، ثم تتابع طيلة الحياة.
- هذه المراقبة سنوية في غياب المرض وحالة العوامل ذات الإنذار الجيد، وتكون أكثر قرباً في بقية الحالات.

7-3-1 الفترة البدئية

- يجرى فيها تصوير ومضاني للجسم كاملاً باليود 131 بعد 4-7 أيام من إعطاء اليود 131 بهدف استئصالي.
- توصف معالجة بـــ FT4، وفي غياب المرض الثمالي، يجرى استقصاء سريري ومخبري بعد 3 أشهر من العلاج بـــ FT4.

- بعد 6-12 شهر من المعالجة البدئية، يجرى فحص تصوير ومضاني للجسم كاملاً مع فعالية 74-185 MBq. للتحقق من اختفاء جميع بؤر التثبيت.
- تقاس قيمة Tg أثناء المعالجة بـــ FT4 وبعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، عند التصوير الومضاني للجسم كاملاً.

7-3-2 المتابعة اللاحقة

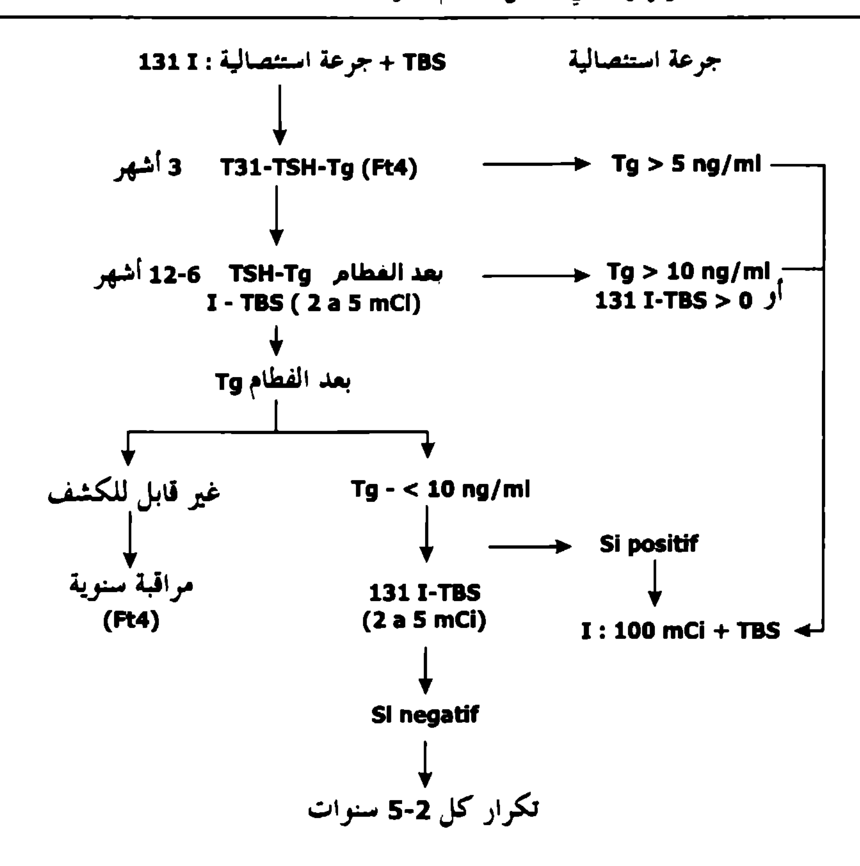
- تكيف المتابعة اللاحقة لكل مريض بحسب العوامل الإنذارية وقيمة Tg خلال الفترة البدئية (يقاس Tg خلال المعالجة بـــ FT4 وخلال الفطام، من أجل فحص المراقبة بالتصوير الومضاني). تؤخذ بعين الاعتبار فقط قيم Tg المقيسة بعد أكثر من ثلاثة أشهر من المعالجة البدئية.
- لدى المرضى ذوي عوامل الإنذار الجيد والمعتبرين مشفيين، مستدلين على ذلك بقيم Tg غير القابلة للكشف بعد الفطام، وطبيعية التصوير الومضاني باليود 131، من غير المفيد أن نزيل كلياً إفراز TSH.
- تجرى المراقبة السريرية و المخبرية بشكل سنوي (معايرة TSH وTg).
- في جميع الحالات الأخرى، ولاسيما حالة العوامل ذات الإنذار السيئ، وحتى عندما يكون Tg غير قابل للكشف، توصف المعالجة بالليفوتيروكسين بهدف إلغائي (حذف إفراز TSH) لمدة 5 سنوات على الأقل، ويجرى تصوير ومضاني للجسم كاملاً كل 2-3 سنوات، وكذلك فحوص شكلية (مورفولوجية) توصف بحسب الحالة السريرية. يمثل هؤلاء المرضى أقل من خُمس المرضى المصابين بالسرطان المتمايز.
- عندما تكون قيمة التيروغلوبولين Tg قابلة للكشف أثناء المعالجة بـــ FT4، ولاسيما عندما تزداد خلال المعايرات المتتابعة، من الضروري إجراء استقصاء كامل يبدأ بتصوير ومضاني للجسم كاملاً باليود 131 مع معايرة Tg خلال الفطام.
- إذا كانت قيمة التيروغلوبولين Tg أعلى من 5 نانوغرام/مل أثناء المعالجة بـــ FT4 وأعلى من 10 نانوغرام/مل بعد الفطام، تعطى جرعة علاجية 3.7 GBq (100 mCi) مع تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 7 أيام لاحقة.

- عند غياب بؤر التثبيت، تجرى فحوص شكلية (مورفولوجية) أخرى للعنق والحنجرة وتصوير ومضاني عظمي. وقد يكون من المفيد إجراء تصوير ومضاني مع واسم أقل نوعية.
- في حالة السلبية، تتابع المراقبة. ومن غير المفيد إعطاء جرعة علاجية أخرى من اليود 131 بفاصل قصير.
- عندما تكون قيمة التيروغلوبولين Tg لدى هؤلاء المرضى غير قابلة للكشف أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين، وعندما لا تكون قابلة للكشف إلا بعد الفطام، تجرى مراقبة متأنية مع معايرة Tg كل ستة أشهر أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين الذي يبقى لفترة طويلة غير قابل للكشف.
- عندما تصبح قيمة Tg أعلى من 5 نغ/مل. تعطى جرعة علاجية من اليود 131 مع تصوير ومضاني للجسم كاملاً.
- يطبق نفس مخطط المراقبة على المرضى الذين تكون قيمة Tg لديهم بعد الفطام قابلة للكشف ولكنها تبقى أقل من 10 نانوغرام/مل. بعد استئصال الدرق التام، ومع عدم إعطاء جرعة استئصالية لليود 131، يطبق نفس البروتوكول الذي يقوم على أساس معايرة Tg.
- بعد الاستئصال الفصي، تقوم المراقبة على الجس العنقي، وإيكوغرافي للفص الباقي والأفضية العقدية العنقية، ومعايرة Tg أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين.
- يؤدي اكتشاف الشذوذات غالباً العودة إلى الجراحة، و إن التصوير الومضاني للجسم كاملاً بواسطة اليود 131 قليل الحساسية في هذه الحالات.

الجدول **7-5** : المراقبة بعد الاستئصال الكامل للدرق بغياب وجود النقائل البعيدة

* تعتبر قيم Tg التيروغلوبين معطيات دلالية

* 131 I-TBS تصوير ومضاني لكامل الجسم باليود 131 I



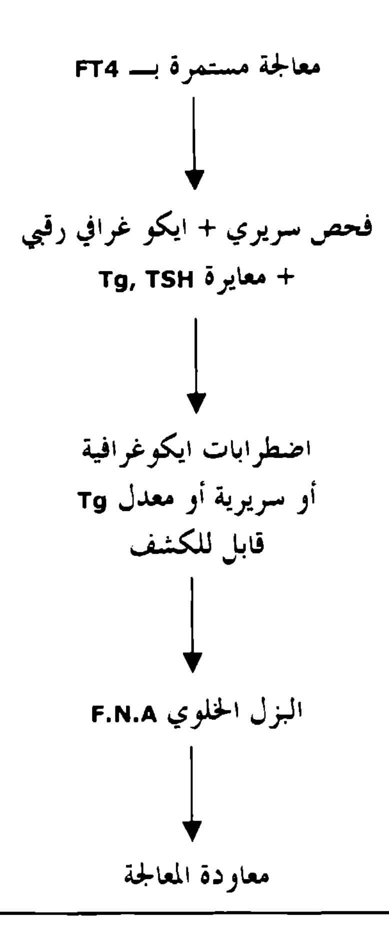
7-4 خاتمة

- عندما تكون تقنية المعايرة عالية الأداء، يشكل Tg واسماً لا غنى عنه من أجل متابعة سرطانات الدرق المتمايزة.

- إن التيروغلوبولين Tg هو الواسم الأكثر حساسية لاستمرار أو غياب الداء. سمح استخدامه الاعتيادي بإنقاص عدد الفحوص التصويرية الومضانية للجسم كاملاً التي تجرى باليود 131، وتسمح باكتشاف النكوس بشكل باكر.

- في دراسة لمعهد غوستاف روسو IGR ودراسة لمعهد الغدد الصم في Pise قبل إدخال معايرة Tg، كانت 4% من النقائل البعيدة غير القابلة للكشف شعاعياً، قبل إدخال معايرة Tg، ومنذ إدخالها، زادت هذه النسبة لتصل اليوم إلى 40%.
- إن الاستخدام الاعتيادي لمعايرة Tg لا غنى عنه اليوم.

الجدول 6-7 : المراقبة بعد الاستئصال الفصي لسرطان درقي دقيق أقل من 1 سم وحيد البؤرة بدون تمزق المحفظة ولا نقائل عقدية



الفصل الثامن

النكس الموضعي-الناحي

8-1 مقدمة

- يحدث النكس الموضعي- الناحي في المستوى الدرقي، أو السلاسل العقدية أو النسج الملساء في العنق، لدى 5-15% من المرضى المصابين بسرطان الدرق المتمايز. يتعلق حدوثها بامتداد وشدة الداء والأنماط العلاجية البدئية.
- من وجهة نظر إنذارية، من المهم تمييز التطور الموضعي للبؤر التنشئية غير المعالجة بدئياً عن النكس الحقيقي، الحادث بعد معالجة بدئية تبدو في الظاهر كاملة، وهذه النكوس أخطر.
- تكشف أغلب النكوس الموضعية خلال السنوات العشر الأولى للمتابعة ولكن تطورها بطيء غالباً ويمكن أن تحدث هذه النكوس بشكل متأخر. يدعو اكتشافها لإجراء استقصاء لوجودها والبحث عن نقائل بعيدة محتملة.

8-2 العوامل الإنذارية للحدوث

- يرتبط حدوث النكس الموضعي الناحي بعوامل إما بخصائص المريض والورم البدئي، أو مرتبطة بطبيعة المعالجة البدئية.
- النكوس الموضعية الناحية أكثر شيوعاً في حالة:

1. العمر الذي يزيد عن 45 سنة خلال المعالجة البدئية، وعمر الطفولة.
2. البنية النسيجية قليلة التمايز.
3. غزو النسج حول الدرقية.

4. النقائل العقدية، ولاسيما المتعددة، ثنائية الجانب، كبيرة الحجم مع تمزق المحفظة.

- إن النكوس الموضعية الناحية بعد الاستئصال الفصي أكثر شيوعاً منها بعد استئصال الدرق الكامل.
- تقلل المعالجة بعد الجراحية بواسطة اليود 131 خطر النكس الموضعي الناحي، وذلك لتشعيع المقرات التنشنية المجهرية، كما تسمح بإجراء، بعد 7-4 أيام، تصوير ومضاني للجسم كاملاً بحساسية عالية. يتحقق من اكتمال الاستئصال الجراحي.
- يستطب عند اكتشاف تثبيتات منتبذة معالجات أخرى. حيث تقلل المعالجة بالليفوتيروكسين تواتر النكوس وتؤخر حدوثها.

8-3 طريقة الاكتشاف والتظاهر السريري

8-3-1 النكس في مستوى المقر الدرقي

- يمثل النكس في مستوى المقر الدرقي 20% من النكس الموضعي الناحي. يمكن أن تحدث، إما بعد استئصال الدرق الجزئي في مستوى بقايا درقية معتبرة بدئياً لا ورمية (وبالتالي يمكن نسبها إلى معالجة بدئية غير كافية)، أو بعد الاستئصال الدرقي الكامل، ولاسيما في حالة ورم مع تمزق محفظي، وهذا ما يترجم وجود ورم عدواني. وبالتالي تترافق مع إنذار متشائم. و يمكن اكتشافها بالفحص السريري ويتحقق منها بالإيكوغرافي أو التصوير الومضاني.
- بعد الاستئصال الفصي أو استئصال الدرق الجزئي، من الشائع اكتشاف شذوذات إيكوغرافية في النسيج الدرقي الباقي، ولاسيما عند غياب المعالجة الحاذفة لـ TSH بواسطة الليفوتيروكسين.
- يوجه التصرف العلاجي بالبزل الخلوي، ولكنه قد يكون مستحيلاً في حالة الطول المليمتري القليل. وبالتالي وحدها إعادة الجراحة التي تجرى في حالة تطور هذه الشذوذات قادرة على تحديد الطبيعة.
- بعد الاستئصال الكامل للدرق والمعالجة باليود 131، فإن إظهار تثبت ضئيل لليود 131 في مستوى المقر الدرقي أكثر شيوعاً عند إجراء فحص التصوير الومضاني بفعالية كبيرة لليود 131، حيث لا بنيغي أن يدعو اكتشاف تثبت كهذا (حتى عندما لا تظهره الفحوص التصويرية الومضانية السابقة)، إلى الاستنتاج الخاطى بوجود نكس موضعي.

- يستدل على النكس الورمي بالإيكوغرافي أو التصوير الومضاني، مع قيمة Tg مرتفعة.

8-3-2 النكس العقدي

- إن النكس العقدي هو الأكثر شيوعاً من بين النكوس الموضعية الناحية (60-75%).
- يتوضع في أغلب الأحيان في مستوى السلاسل الراجعة أو الأبهرية–الوداجية.
- يشك بالنكس العقدي أحياناً بسبب ارتفاع قيمة التيروكسين Tg من خلال المراقبة تحت الليفوتيروكسين.
- يمكن إثبات النكس بالفحص السريري. ويؤكد بالتالي بالبزل الخلوي، وأحياناً، مع معايرة التيروغلوبولين Tg في سائل غسل مادة البزل. ومع ذلك قد لا يمكن الوصول إليها بالجس في حالة المقر العميق أو خلف الوعائي، أو المكونات الرخوة، أو الحجم الصغير. وبالتالي فالإيكوغرافي العنقي مفيد بشكل مميز.
- في حالة الشذوذ بالإيكوغرافي، يجرى تصوير ومضاني باليود 131.
- يتوضع مقر شائع للنكس العقدي خلف الملتقى الوريدي الوداجي ويمتد على الصور الومضانية خلف المفصل القصي الترقوي.
- أحياناً، تحديد التوضع الدقيق للتثبت هو الوحيد الذي يسمح بتمييز التثبيت العقدي عن التثبيت في مستوى البقايا الدرقية، ومن هنا ضرورة التمييز التشريحي الدقيق.
- كما يجب فحص المنصف بدقة خلال التصوير الومضاني، لأن النكوس الراجعة أو المنصفية شائعة، معزولة أو مترافقة مع نكس تحت ترقوي أو وداجي أبهري.
- عند وجود النسيج الدرقي الطبيعي، يجرى إشباع الصور الدرقية على الفحص التصويري الومضاني من أجل البحث عن تثبتات ضعيفة في مستوى الفضاءات العقدية.
- لا تحرض حوالي 20% من النقائل العقدية المعزولة زيادة في قيمة التيروغلوبولين Tg أثناء المعالجة بالليفوتيروكسين. ولا يثبت ثلث النقائل اليود 131. إن سلبية معايرة التيروغلوبولين Tg خلال هذه المعالجة وسلبية فحص التصوير الومضاني باليود 131 لا تسمح باستبعاد الطبيعة النقائلية لآفة عقدية. وبالتالي فإن الفحص المرجعي هو البزل الخلوي مع (أحياناً) معايرة Tg في سائل مادة البزل.

8-3-3 النكس خارج العقدي

- إن النكس العقدي في مستوى النسج الرخوة أو المحور التنفسي الهضمي أكثر أندر (أقل من 10% من النكوس الموضعية الناحية) ولكنه أخطر.
- يترجم وجود بؤر تنشئية تطورية مرتبطة بتمزق المحفظة الدرقية أو العقدية.
- اعتماداً على الكمون السريري للنكس، قد يشخص بشكل متأخر عند غياب فحوص المراقبة التي تجرى منهجياً. و نشير هنا أيضاً إلى أهمية معايرة التيروغلوبولين Tg، الذي يجب أن يؤدي ارتفاعه إلى إجراء فحوص أخرى متممة.

8-4 المعالجة

- إن معالجة النكوس الموضعية – الناحية جراحية قبل كل شيء وتقود العديد من العناصر للخيار العلاجي، ولاسيما المقر، ووجود النكس، وطبيعة المعالجات السابقة. وتوصف الاستطبابات بحسب هذه المعايير.

8-4-1 النكس الدرقي أو العقدي بعد الاستئصال الفصي

- إن معالجة هذه النكوس كانت جراحية في البداية. يتضمن الاستقصاء السابق للجراحة فحصاً سريرياً وإيكوغرافي عنقياً. إن التصوير الومضاني للجسم كاملاً باليود 131 قليل الحساسية بسبب الفص المتبقي، ومعايرة التيروغلوبولين Tg ضئيلة المعلومات.
- تتضمن المعالجة الجراحية استئصال الدرق والتحقق من السلامة العقد معاً. وهي تكمل البروتوكول الموصوف للمعالجة البدئية.
- التجريف العقدي سيكون ثنائي الجانب إذا كان النكس في الجانب المقابل للورم البدئي.
- تعطى معالجة باليود 131 بعد الجراحة، يليها تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام، من أجل التحقق من تمام الاستئصال الجراحي.

8-4-2 النكس العقدي أو الدرقي بعد استئصال الدرق التام

- عندما يتبين النكس العقدي أو الدرقي بالفحص السريري أو الفحوص الشكلية، كالإيكوغرافي أو التصوير الطبقي المحوري، فإن الاستئصال الجراحي أكثر فعالية من المعالجة باليود 131.

- يستطيع اليود 131 أن يعقم الغزو المجهري (النقائل المجهرية)، ونادراً النقائل السنتيمترية.
- تحرض المعالجات باليود 131 اختفاء التثبتات لدى أكثر من ثلاثة أرباع النقائل العقدية المثبتة.
- مع ذلك، فقد اكتشفت خلايا سرطانية في مستوى النقائل العقدية الكبيرة التي ثبتت اليود 131 في البداية، و كذلك النقائل التي خضعت للجراحة بعد سلبية التصوير الومضاني بعد العديد من المعالجات باليود 131، ويمكن أن تكون هذه الخلايا منشأ لنكس متأخر.
- إن معالجة هذه النكوس جراحية، عندما تكون قابلة للجس أو للإظهار بالفحوص المورفولوجية (الشكلية).
- يتضمن الاستقصاء الجراحي الفحص السريري، والإيكوغرافي العنقي، وإعطاء جرعة علاجية بمقدار 3.7 GBq (100 mCi) من اليود 131.
- يجرى تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام من إعطاء اليود 131: حيث يسمح بتحديد التوضع الدقيق للمقرات المثبتة، وأحياناً اكتشاف البؤر التنشئية، التي لم تكن معروفة حتى حينها، تحدث إعادة الجراحة اليوم التالي للتصوير الومضاني.
- يساعد مسبار الالتقاط قبل العمل الجراحي في تحديد توضع البؤر المثبتة، ولاسيما عندما يكون مقرها غير اعتيادي أو عندما يكون التصلب العنقي الناتج عن التداخلات السابقة كبيراً.
- بدت الجراحة مساعدة لدى ثلاثة أرباع المرضى الخاضعين للجراحة في دراسة معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR بسبب النكس العنقي.
- يجرى تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد يومين من الجراحة مع جرعة ثمالية لليود 131: يتحرى هذا الفحص أن استئصال البؤر التنشئية المثبتة كان كاملاً. يتطلب هذا البروتوكول مشاركة ممتازة بين أقسام الطب النووي والجراحة.
- يمكن إعطاء معالجة بمقدار 3.7 GBq (100 mCi) من اليود 131، في غياب الشذوذات القابلة للجس أو الشكلية المعزولة، على سبيل المثال في حالة ارتفاع قيمة التيروغلوبولين Tg. تجرى صور ومضانية بعد 4-7 أسابيع. يدعو اكتشاف بؤرة أو عدة بؤر تثبيت عقدي لإجراء إيكوغرافي و تصوير طبقي محوري موجّه.
- في حال وجود شذوذات في هذه الفحوص، تعاد الجراحة كما بيّن سابقاً. وعند غيابها، هناك تصرفان علاجيان ممكنان:

آ) في معهد الغدد الصم في Pise، تعاد المعالجة باليود 131 كل 6-8 أشهر حتى اختفاء كل التثبيتات وسلبية قيمة التيروغلوبولين Tg؛ إذا لم يحدث تحسن هام بعد 3-4

معالجات، يمكن إجراء الجراحة. سمح هذا البروتوكول بالحصول على شفاء كامل لدى أغلب المرضى وخضع فقط 16% من المرضى الحاملين لنقائل عقدية مكتشفة كما سبق للجراحة. و كانت إعادة الجراحة ضرورية غالباً لدى المرضى الحاملين لنقائل عقدية أو غزو خارج عقدي أثناء المعالجة البدئية.

ب) في معهد Gustave-Roussy الفرنسي، أعطيت معالجة أخرى باليود 131 بعد 3-6 أشهر. و قاد استمرار التثبيت لإعادة الجراحة وفق نفس البروتوكول السابق. في حال زوال تثبيت اليود 131، وعدم إمكانية اكتشاف قيمة التيروغلوبولين Tg بعد الفطام من الهرمونات الدرقية، تستمر المراقبة.

باختصار، في حالة النكس الذي تبينه الفحوص المورفولوجية (الشكلية)، تستطب إعادة الجراحة. في حالة المقر الورمي صغيرالأبعاد، تعاد الجراحة في حال استمرار الشذوذات بعد إعطاء عدة معالجات باليود 131.

- في جميع الحالات، يعتمد الاستقصاء على الأعمال الجراحية السابقة وطبيعة النكس. في حالة النقائل العقدية في مستوى الفضاءات العقدية المنظفة سابقاً، يكفي استئصال النقائل. بالمقابل، عندما تحدث هذه النقائل في مستوى سلسلة عقدية غير منظفة، يجرى تنظيف كامل للسلسلة المصابة. في جميع الحالات، يجرى تنظيف كامل في مستوى السلاسل غير المنظفة مسبقاً، وفق برتوكول الجراحة الأولية.

الجدول **8-1** : البروتوكول العلاجي المستخدم في معهد غوستاف روسو الفرنسي **IGR** في حالة النكس المنطقي – الناحي بعد استئصال الدرق الكامل

إعطاء جرعة de 3,7 Gbq (100 mCi) d'iode 131

↓

تصوير ومصاني لكامل الجسم في اليوم الرابع

↓

معاودة الجراحة في اليوم الخامس

↓

تصوير ومضاني مع فعالية مستوطنة من اليوم I 131 في اليوم السابع

8-4-3 الآفات العقدية المنصفية

- يقود اكتشاف آفات عقدية منصفية إلى نفس البروتوكول. حيث يجري تحديد التوضع الدقيق قبل الجراحي لهذه الآفات العقدية في البداية بواسطة التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة تباين يودي.
- يجب إجراء التصوير الطبقي المحوري قبل الإعطاء العلاجي لليود 131 بأكثر من شهر. تترافق هذه الآفات العقدية المنصفية غالباً مع نقائل رئوية.
- يمكن أن يتطلب الاستئصال الجراحي لهذه الآفات العقدية المنصفية استئصال قبضة القص وأحياناً استئصال القص. تسمح المعالجة باليود 131 بعد ذلك بشفاء أغلب النقائل الرئوية تحت-الشعاعية.

8-4-4 الآفات العقدية خلف الحنجرية

- لا تستقصى السلسلة خلف الحنجرية في المعالجة الجراحية الأولية الاعتيادية. إصابتها قليلة الحدوث وتلاحظ في حال الغزو العقدي الكبير؛ يمكن أن يكون مقرها موضعاً أو تمتد إلى الأعلى حتى الحفرة الجناحية الفكية العلوية. يتم إثباتها غالباً بفحص التصوير الومضاني مع اليود 131، و تؤكد بالتصوير الطبقي المحوري، حيث تبرر الإيجابية المعالجة الجراحية.

8-4-5 غزو المحور التنفسي-الهضمي

- عند الشك بغزو المحور التنفسي الهضمي، يحدد الاستقصاء قبل الجراحي امتداد الآفات بواسطة التصوير الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي، والتنظير الهضمي والقصبي-الرغامي.
- يمكن أن يتضمن الاستئصال الجراحي بحسب الإصابة السرطانية، استئصالاً رغامياً أو مريئياً، و قد سمحت هذه التداخلات الجراحية القاسية بتامين الحياة الطويلة لدى بعض المرضى، حتى في حال وجود نقائل بعيدة.
- الجراحة غير مستطبة في حالة الغزو الوعائي المنصفي.
- يدرس استطباب المعالجة باليود 131 أو المعالجة الشعاعية الخارجية بحسب حالة كل مريض.

8-4-6 الاختلاطات

- أن نسبة الوفاة الناتجة عن التداخلات أعلى من تلك الملاحظة من الجراحة الأولية باستثناء الجراحات القاسية.
- يمكن تقليل خطر قصور جارات الدرق بالغرس الذاتي لجارات الدرق، وإنقاص خطر الشلل الراجع بواسطة التحديد الدقيق للعصب أثناء الجراحة.

8-4-7 المعالجات المتممة

- في حالة البؤرة المثبتة المستمرة بعد إعادة الجراحة، تجرى معالجة باليود 131 بعد عدة أشهر و يمكن أن يؤدي استمرار التثبتات المتبذة إلى جراحة أخرى.
- عند غياب تثبيتات اليود 131 و عندما يكون الاستئصال الجراحي غير تام بسبب استحالته، يجب التفكير في إجراء المعالجة الشعاعية.
- تستطب المعالجة الشعاعية الخارجية بشكل خاص في حالة غزو المحور التنفسي-الهضمي أو النكس في مستوى النسج الرخوة.
- في حالة النكس غير القابل للجراحة بسبب امتداده، يمكن مشاركة المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيماوية مع doxorubicine.

8-5 الحياة بعد النكس الموضعي-الناحي

- يدل حدوث النكس الموضعي-الناحي على عدوانية السرطان الدرقي.
- في دراسة لمعهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، كانت نسبة البقاء على قيد الحياة لعشر سنوات بعد النكس الموضعي-الناحي 62%، وهي مرتبطة بشدة مع العوامل الإنذارية البدئية.
- في أغلب الدراسات، زادت نسبة الوفاة بسبب السرطان بعد النكس الموضعي- الناحي.
- يجب تفسير الدلالة الإنذارية بحسب طبيعة النكس والعوامل الإنذارية البدئية. وبالتالي لا يؤثر نكس حادث في مستوى بقايا درقية بعد الجراحة الجزئية، أو في مستوى عقدة في حالة سرطان حليمي، بشكل هام على الحياة، ولاسيما لدى الشباب.

- بالمقابل، إن النكوس في مستوى المقر الدرقي بعد الاستئصال الكامل للفص الدرقي، أو في مستوى النسج اللاعقدية للعنق، تترافق بخطر مرتفع للوفاة بالسرطان، ولاسيما لدى المسنين.
- إن الوفاة بسبب سرطان الدرق لدى الأشخاص الذين تم إجراء التشخيص لديهم بالتصوير الومضاني للجسم كاملاً باليود 131 أقل شيوعاً من حالة إجرائه بالفحص السريري. وهذا يشير أن التشخيص المبكر يتم بفضل المتابعة المنهجية، مما يشكل عامل إنذار جيد.

8-6 خاتمة

- إن الجراحة هي المعالجة الأكثر فعالية للنكوس الموضعية-الناحية السريرية:

آ) يسمح بالاستئصال الكامل للنسيج التنشئي في عدد كبير من الحالات، وهي لا تترك إلا بؤراً مجهرية يمكن الوصول إليها باليود 131 أو المعالجة الشعاعية الخارجية.

ب) تسمح المراقبة، التي تقوم على أساس الاستخدام المشترك للإيكوغرافي العنقي، ومعايرة التيروغلوبيولين، والفحوص التصويرية الومضانية للجسم كاملاً باليود 131، بالتشخيص المبكر للنكوس الموضعية-الناحية، وبالتالي تحسين الإنذار.

الفصل التاسع

النقائل البعيدة

9-1 مقدمة

- تنتج النقائل البعيدة عن انتشار الخلايا السرطانية الدرقية بالطريق اللمفاوي أو الدموي. تحدث لدى 10-15% من المرضى المصابين بسرطان متمايز درقي، وتشكل السبب الرئيسي للوفاة بسبب السرطان.
- يكتشف نصف النقائل البعيدة في التشخيص البدني. في أغلب الأحيان تطورها بطيء، وتكتشف 15% من النقائل البعيدة بعد أكثر من 10 سنوات من المعالجة الأولية للورم الدرقي. وهذا يكفي لتفسير ضرورة المتابعة المطولة مدى الحياة.
- النتائج العلاجية أفضل كلما كان اكتشافها أبكر، لكن الاكتشاف صعب أحياناً بسبب كمونها السريري. ولكنه ممكن أحياناً بفضل الاستخدام المشترك لمعايرة التيروغلوبيولين والتصوير الومضاني للجسم كاملاً باليود 131.

9-2 العوامل الإنذارية للحدوث

- يرتبط حدوث النقائل البعيدة بعوامل مختلفة حللت في الفصلين 5 و6:
  - العمر عند التشخيص: النقائل أكثر شيوعاً لدى الأطفال والأشخاص الذين تزيد أعمارهم على 45 سنة.
  - البنية النسيجية:

1. في حالة السرطان الحليمي، يترافق الورم الكبير الحجمي، والنسيجية قليلة التمايز، والغزو خارج الدرقي، والغزو العقدي، ولاسيما الراجع والمنصفي، تترافق في أغلب الأحيان بنقائل. و من الممكن أن يتكاثر. و ترحف هذه

السرطانات الحليمية أكثر فأكثر باتجاه السلاسل الراجعة ثم المنصفية، قبل أن تصل إلى الرئة؛ يجب البحث عن النقائل الرئوية مع انتباه خاص في حالة الغزو النسيجي لهذه السلاسل العقدية. بالمقابل، النقائل البعيدة نادرة في حالة السرطانات الدقيقة.

2. في حالة السرطان الجريبي، النقائل أكثر شيوعاً في الأشكال قليلة التمايز والأشكال المترافقة بغزو كبير. و تسمح المعالجة الجراحية الكاملة بتقويم الغزو التنشئي الموضعي الناحي، وبالتالي تقدير خطورة تطور النقائل.

- يقترح العديد من الدراسات أن استئصال الدرق الكامل يقلل خطر النقائل البعيدة مقارنة بالتداخلات الأقل امتداداً.
- المعالجة بعد الجراحية باليود 131 بهدف استئصالي تقدم عدة فوائد:

1. تسمح بتشعيع بقايا تنشئية محتملة.
2. تسمح بإجراء استقصاء كامل للآفة بفضل التصوير الومضاني بعد العلاجي ذي الحساسية العالية.
3. تستطيع أن تكتشف آفات مثبتة يمكن أن تبقى غير معروفة بالتصوير الومضاني الذي يجرى بجرعات أقل أهمية.
4. يسهل الاستئصال التام للدرق التشخيص المبكر للنقائل الموضعية-الناحية البعيدة ويسمح بمعالجتها الفعالة.

- اقترح العديد من الدراسات أن المعالجة بعد الجراحية بواسطة اليود 131 تقلل نسبة حدوث النقائل البعيدة.
- مع ذلك، في هذه الدراسات، لم يكن التصوير الومضاني بعد الجراحي منهجياً أو تلقائياً وبالتالي من المستحيل أن نفرق فيما إذا كان ذلك ناتجاً عن التأثير العلاجي لليود على النقائل الموجودة سابقاً عن التأثير الواقي لحدوثها. كما يجب أن نلاحظ، في هذه الدراسات، أن أغلب المرضى عولجوا بعد استئصال الدرق التام، بواسطة اليود 131، في حين بعد الجراحة الأكثر محدودية، عولجوا فقط بالليفوتيروكسين. وبالتالي يمكن وجود انحرافات هامة في تفسير هذه الدراسات.

9-3 تحديد التوضع

- تتوضع النقائل البعيدة بشكل أساسي في مستوى الرئة أو الهيكل العظمي.
- بحسب دراسات معهد Gustave-Roussy، ومعهد الغدد الصم في Pise التي أجريت على أكثر من 526 مريض مصاب بنقائل بعيدة، كان لدى 57% نقائل رئوية معزولة، 24% نقائل عظمية معزولة، 16% نقائل عظمية ورئوية و3% نقائل في مواقع أخرى.
- مواقع النقائل العظمية، بالترتيب المتناقص، هي (الفقرات، الحوض، قاعدة القحف، والقص، والأضلاع). وحين اكتشافها، كانت النقائل العظمية متعددة في ثلثي الحالات.
- تمثل التوضعات الكبدية والجلدية 1% من النقائل المشاهدة. لوحظت النقائل الدماغية لدى 2% من المرضى مع اكتشاف الداء النقائلي، ولكنها يمكن أن تحدث خلال تطوره.
- يرتبط توضع النقائل البعيدة بمعايير معينة. النقائل الرئوية أكثر شيوعاً في حالة الاكتشاف قبل عمر 40 سنة، وهي أكثر شيوعاً في حالة السرطان الحليمي. وبالعكس، النقائل العظمية أكثر شيوعاً لدى المسنين ولدى المصابين بالسرطان الجريبي.

9-4 التظاهر

- يشك بالنقائل البعيدة أحياناً سريرياً أو تكتشف أثناء الفحوص الشعاعية.
- في الحقيقة، إن الشذوذ الذي يدعو للبحث عنها هو زيادة القيمة المصلية لتيروغلوبولين Tg، يحدد توضعها بعد ذلك بالتصوير الومضاني للجسم كاملاً باليود 131. يسمح الإجراء المشترك لهذين الفحصين بالتشخيص المبكر كما رأينا في الفصل السابع "المراقبة".
- إن النقائل البعيدة للأورام الظهارية الدرقية قليلة الشيوع. وعلى العكس، العقد الدرقية شائعة، و3-4% فقط منها سرطانية.
- إن اكتشاف عقدة درقية لدى مريض حامل لنقائل عظمية أو رئوية ذات منشأ غير معروف لا ينبغي أن يدعو إلى الاستنتاج المبكر بأن منشأها درقي. يجب تأكيد ذلك قبل التفكير بعمل جراحي على الدرق، وهذا غير متاح غالباً إلا بواسطة الفحص النسيجي لخزعة من نقيلة مع إثبات التيروغلوبيولين بواسطة الكيمياء النسيجية-مناعية.

- كما لا ينبغي أن تدعو النقائل العظمية أو الرئوية المكتشفة لدى مريض معالج مسبقاً بسبب سرطان الدرق إلى نسبها للسرطان الدرقي بشكل متسرع في غياب وجود تثبت لليود 131 في مستواها، و غياب ارتفاع هام في قيمة التيروغلوبولين Tg في المصل.

9-4-1 المظاهر السريرية

- النقائل الرئوية في أغلب الأحيان كامنة سريرياً، ولا تلاحظ الأعراض السريرية (عسر التنفس أو الألم الصدري) إلا في حالة النقائل كبيرة الحجم. الإصابة الجنبية أو الرغامية– القصبية قليلة الحدوث ومتأخرة.

9-4-2 المظاهر الشعاعية

- يمكن أن تكون النقائل الرئوية عقدية صغيرة أو كبيرة. فالنقائل العقدية الصغيرة منتشرة غالباً؛ طولها متغير، ولكنها بشكل عام في حدود إمكانية التعرف عليها، بالفحوص الشعاعية ممتازة النوعية. وهذه بشكل خاص حالة النقائل الرئوية لدى الطفل.
- عندما لا تظهر النقائل بالفحص الشعاعي المعياري، يثبت التصوير الطبقي المحوري الرئوي، بدون حقن مادة تبادين يودية، وجود عقيدات صغيرة رئوية محيطية في ثلث إلى نصف الحالات.
- تكون النقائل العظمية لسرطان الدرق حالّة للعظم، وقد يكون من الصعب إظهارها بالأشعة.
- تعتبر طبيعية لدى 10% من المرضى الحاملين لنقائل عظمية معروفة. للتصوير الومضاني العظمي أهمية تشخيصية لدى هؤلاء المرضى، ولكن يجب إجراؤه في شروط تقنية مثالية، لأنه من الصعب غالباً إثبات الشذوذات: فرط تثبت Hyerfixation غالباً ذو شدة ضعيفة، نقص تثبت Hypofixation متوضع أو صورة مخادعة.
- تظهر النقائل العظمية بشكل أفضل بالتصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي. وتسمح هذه الفحوص بتحديد الامتداد في مستوى الهيكل العظمي والنسج المجاورة.

9-4-3 تثبيت اليود 131

- يسمح تثبيت اليود من قبل النقائل، من جهة، بتحديد التوضع بواسطة فحص التصوير الومضاني باليود 131 للجسم كاملاً. ومن جهة أخرى، بمعالجتها. مع ذلك فإن ثلثي النقائل فقط تقريباً تثبت اليود 131 لدى اكتشافها.

- تحرض المعالجات باليود 131 في نسبة هامة من الحالات اختفاء هذا التثبت. عندما يترافق التثبت باختفاء الشذوذات الشكلية (المورفولوجية)، فإنه يدل على الفعالية العلاجية لليود 131. أحياناً تستمر النقائل، وهذا يدل على فشل اليود 131 معلناً تطور الورم.
- يتم البحث عن تثبت اليود 131 بعد التحريض بواسطة TSH (يجب أن تكون قيمة TSH أعلى من 25 ميكرو وحدة/مل عند إعطاء اليود 131) في غياب فرط الحمل اليودي.
- يستخدم مستحضر يود 131 ذو فعالية عالية، سواء كان بهدف علاجي أو تشخيصي. بما أن جرعة اليود 131 المعطاة لهدف علاجي أكبر بوضوح، فإن اكتشاف التثبت من قبل النقائل أسهل بالفحص بالتصوير الومضاني.
- سواء كان مقرها عظميا أو رئوياً، يلاحظ تثبت اليود 131 من قبل النقائل عملياً بنفس النسب.

يرتبط هذا التثبت بثلاثة عوامل:

1. البنية النسيجية: يلاحظ تثبت لليود 131 في 79% من نقائل السرطان الحليمي، و96% من نقائل السرطان الجريبي، و54% من نقائل السرطان الجريبي الغازي أو قليل التمايز؛ وهو أقل شيوعاً في سرطان خلايا Hurthle.
2. العمر عند اكتشاف النقائل: يلاحظ تثبت لليود 131 لدى 90% من المرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 سنة ولدى 56% من المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 40 سنة.
3. حجم النقائل الرئوية حين اكتشافها: يلاحظ تثبت اليود لدى 95% من المرضى الحاملين لنقائل غير مرئية شعاعياً، ولدى 88% من الحاملين لعقيدات صغيرة، ولدى 37% من الحاملين لعقيدات كبيرة.

- يجب أن نلاحظ أن تثبت اليود 131، عند وجوده، ضعيف بشكل عام لدى المسنين، أو لدى المصابين بنقائل كبيرة الحجم، أو ذوي البنية النسيجية قليلة التمايز.
- نذكر بأنه من وجهة نظر علاجية، أنه من المعايير الهامة هي فترة الحياة الفعالة لليود 131 والتركيز الفعال شعاعياً في النسيج، أي النسبة بين الفعالية المثبتة وكتلة النسيج المثبت، وليس الفعالية الإجمالية لليود 131 المثبت.

9-4-4 معايرة التيروغلوبيولين في المصل

- إن معايرة التيروغلوبيولين (Tg) تسمح بالشك بوجود أغلب النقائل. وإن إجراءها يجب أن يكون منهجياً في متابعة جميع المرضى المصابين بسرطان الدرق.

- بحسب دراسات معهد Gustave-Roussy ومعهد الغدد الصم في Pise، قيس التيروغلوبيولين في المصل عند اكتشاف النقائل لدى 318 مريض (ليس لديهم تداخلات في المعايرة أثناء المعالجة بـــ FT4) حيث كان قابلاً للكشف لدى 94% من بينهم.
- من بين 155 مريض توبعوا في معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، كانت قيمة التيروغلوبولين Tg غير قابلة للكشف لدى 3 مرضى، وتتراوح بين 1-10 نانوغرام/مل لدى 22 مريضاً، وأعلى من 10 نانوغرام/مل لدى 130 مريض.
- من بين المرضى الثلاثة الذين لديهم قيمة Tg غير قابلة للكشف، كان لدى اثنين نقائل رئوية تحت مرئية شعاعياً، ولدى الثالث عقيدات دقيقة.
- لدى هؤلاء المرضى الثلاثة، بينت الفحوص التصويرية الومضانية للجسم كاملاً التي أجريت مع 74 MBq (2 mCi) وجود تثبت رئوي لليود 131.
- بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، كانت قيمة Tg المقيسة لدى 473 مريض غير قابلة للكشف لدى 2 فقط منهم.
- في دراسة لمعهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، كانت قيمة التيروغلوبولين Tg أعلى من 5 نانوغرام/مل في 100% من الحالات (181 مريض). وكانت أعلى من 10 نانوغرام/مل لدى 175 مريض، وأعلى من 40 نانوغرام/مل لدى 154 مريض، وأعلى من 100 نغ/مل لدى 118 مريض. و قد حُصل على نتائج مشابهة في دراسة Pise.
- حالياً، يقود ارتفاع قيمة Tg، لدى مريض يتابع بسبب سرطان الدرق وليس لديه شذوذ آخر، يقود إلى إجراء فحوص أخرى، ولاسيما التصوير الومضاني لكل الجسم بعد إعطاء جرعة علاجية من اليود 131.
- عندما يكون هذا الفحص سلبياً، تجرى استقصاءات أخرى، كالتصوير الطبقي المحوري للعنق والصدر، أو التصوير الومضاني العظمي، أو الفحص بالتصوير الطبقي، باستخدام الفلورو-دي أوكسي غلوكوز الموسوم في الفلور 18.
- سمح هذا الإجراء باستقصاء عدد أكبر من النقائل في المرحلة تحت المرئية شعاعياً.

9-5 الاستقصاء قبل العلاجي

- يقيم امتداد الداء بداية بالفحص الومضاني للجسم كاملاً الذي يجرى بعد 4-7 أيام من إعطاء جرعة علاجية من اليود 131.
- في حالة النقائل الرئوية، يبحث التصوير الطبقي المحوري للصدر عن آفات غدية منصفية.
- في حالة النقائل العقدية الكبيرة، يسمح غالباً باكتشاف النقائل عقيدية صغيرة غير الظاهرة بالفحص الشعاعي المعياري. كما أنه في حالة تثبت اليود 131 في مستوى الحقول الرئوية وفي غياب الآفة المرئية بالفحوص الشعاعية المعيارية، يثبت التصوير الطبقي المحوري الرئوي وجود عقيدات صغيرة محيطية في نصف الحالات.
- يفيد اكتشاف العقيدات الصغيرة في أن تصير هدفاً للمعالجة باليود 131، واختفاؤها يثبت الفعالية.
- في حالة النقائل العظمية، تجرى الفحوص الشعاعية على جميع المناطق المرئية المؤلمة أو المثبتة لليود 131 ويسمح فحص التصوير الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي بتقدير الامتداد في مستوى الهيكل العظمي والنسج المجاورة.
- التصوير بالرنين المغناطيسي مفيد بشكل خاص في حالة النقائل المتوضعة في مستوى الفقرات أو قاعدة القحف.
- إن أغلب النقائل العظمية موعاة بإفراط لذا يستطب إجراء تصوير شرياني مع EMBOLISATION، قبل الجراحة.

9-6 الطرق العلاجية

9-6-1 الجراحة

- يجب التفكير في جراحة النقائل العظمية في حالة الاختلاط العظمي أو العصبي، وحالة الخطر المرتفع لهذه الاختلاطات.
- لدى المرضى الحاملين لنقيلة عظمية مفردة، يجب التفكير بالجراحة الاستئصالية بهدف علاجي لأنها تسمح بالحصول على نتائج مدهشة.
- يمكن أن تستفيد النقائل الدماغية من الجراحة. و على العكس، النقائل الرئوية متعددة غالباً ومنتشرة، ونادراً ما تكون الجراحة مجدية، إلا في حالة الآفة المفردة، وهي لسوء الحظ نادرة.

9-6-2 اليود 131

- عرضنا سابقاً أهمية اليود 131 بعد استئصال الدرق البدئي، من أجل استئصال البقايا الدرقية.
- كما يستخدم اليود 131 من أجل تحديد توضع ومعالجة النقائل بعد التحريض بـ TSH. يسمح اليود 131 المتركز في النقائل باكتشافها بالتصوير الومضاني وفي نفس الوقت، تشعيعها، مما يسمح بتدميرها.
- يكبح الليفوتيروكسين إفراز TSH (بين معالجتين باليود 131)، ويجنب تحريض النمو الورمي.
- منذ الملاحظة الأولى، منذ حوالي 50 سنة، لتراجع النقائل الورمية بعد المعالجة باليود 131، أصبحت هذه المعالجة الطريقة العلاجية الأكثر استخداماً في حالة النقائل البعيدة.
- رغم ذلك، فإن ثلثي هؤلاء المرضى فقط لديهم تثبت يود قابل للكشف. تزداد فعالية اليود 131 بازدياد جرعة التشعيع المعطاة للنسج النقائلية، إن جرعة تزيد على 80 GY ضرورية للشفاء. ويبين ذلك أهمية التحريض بـ TSH وغياب الإشعاع اليودي.
- إن جرعة التشعيع المعطاة إلى النسيج التنشئي تعتمد على معيارين: التركيز الفعال شعاعياً، المعادل للنسبة أو العلاقة بين الجرعة المثبتة وكتلة النسيج السرطاني، وفترة فعالية اليود 131 في النسيج السرطاني.
- يمكن أن يكون التركيز الفعال لليود 131 في مستوى النقائل ذات الأبعاد الصغيرة ذات التثبت الكلي الضعيف نسبياً، أكبر منه في مستوى النقائل كبيرة الحجم ذات التثبت الكلي الأكبر.
- كما تبدو النقائل كبيرة الحجم أقل حساسية لليود 131 من النقائل صغيرة الأبعاد، وهذا يمكن أن يكون مرتبطاً بتوعية سيئة، وعدم تجانس التثبت، وتراكم الشذوذات المورثية (الجينية) مع تقدم الورم، التي تجعل النسيج الورمي مقاوماً للإشعاع.
- في حالة النقائل الرئوية التي لا تظهر بالفحوص الشكلية (المورفولوجية)، كل تقييم لقياس الجرعة مستحيل، لأنه لا يمكن تحديد كتلة النسيج الورمي.
- استنتجت دراسة أجريت على مرضى حاملين لنقائل رئوية لم تظهر بالفحوص الشعاعية للصدر: غياب العلاقة بين النتائج العلاجية والتثبت البدئي العام. نستنتج من ذلك أن الكتلة الورمية لدى هؤلاء المرضى تكون أقل كلما كان التثبت أقل.

- إن اليود 131 يستطيع أن يدمر البؤر التنشية ذات الطول الصغير حتى في حالة التثبت الكلي الضعيف نسبياً، ولكن نادراً ما يدمر البؤر ذات الحجم الكبير.

الجدول 9-1 : التأثيرات العلاجية لليود 131 بحسب تثبيت اليود عند 43 مريض كان لديهم نقائل رئوية وبدون شذوذات شعاعية للصدر

التثبيت الرنوي البدئي (%)	التثبيت الرنوي غير قابل للكشف n (%)	معدل التيروغلوبولين Tg < 5 ng/ml عند الفطام n (%)	الكمية الوسطية من اليود المشع I131 المعطى في حالة الشفاء
	النتائج العلاجية		
0.1 - 0.5 (n = 17)	16 (94 %)	12 (71 %)	166
0.6 - 1.0 (n = 11)	11 (100 %)	9 (82 %)	200
> 1.0 (n = 15)	15 (100 %)	11 (78 %)	164
Total	42 (98 %)	82 (74 %)	175

- لدى المرضى الحاملين لنقائل كبيرة الحجم، قد تكون الجراحة أو المعالجة الشعاعية الخارجية ضرورية. على سبيل المثال، في حالة الآفات الغدية المنصفية كبيرة الحجم والعقيدات الرئوية الدقيقة، نجري تجريفاً منصفياً مرافقاً للمعالجة باليود 131 للنقائل الرئوية.
- الجرعة العلاجية المستخدمة هي 3.7-5.5 GBq (100-150 mCi) لدى البالغ، وتقريباً 3.7 MBq (1 mCi/kg) لكل كغ من وزن الجسم) لدى الطفل.
- اقترحت جرعات علاجية أعلى (7.4 GBq، أو 200 mCi، أو أكثر)، أو معدلة من قبل المعطيات المتعلقة بقياس الجرعة، من قبل العديد من المجموعات، ولكن دون دليل على زيادة الفعالية.
- يعطى اليود 131 بعد التحريض بواسطة TSH. يجرى تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام من المعالجة باليود 131.
- تعاود بالمعالجة بـــ FT4 بعد إعطاء اليود 131. ويتم التحكم بإلغاء إفراز TSH بمعايرة TSH أثناء المعالجة بـــ FT4.

- تعطى المعالجة باليود 131 كل 3-6 أشهر، لمدة 1-2 سنة، ثم بتواتر سنوي حتى الاختفاء الكامل لأي تثبيت بالفحوص التصويرية الومضانية التالية للجراحة. عند اختفاء التثبيت، تعطى جرعة 3.7 GBq (100 mCi) بعد سنة إلى سنتين، يليها تصوير ومضاني للجسم كاملاً، من أجل تأكيد الشفاء.
- إن التصوير الومضاني للجسم كاملاً مع جرعات تشخيصية غير مفيدة لدى هؤلاء المرضى. لأنها لا تغير السلوك العلاجي، ويمكن أن تقلل شدة التثبيتات في المعالجة اللاحقة.
- لا توجد حدود للجرعات المتراكمة المعطاة. ومع ذلك ابتداءً من تراكم 600 mCi، نادراً ما تسمح المعالجات باليود 131 بالحصول على شفاء كامل إنما قد تحرض ثباتاً طويلاً.
- يسمح الاكتشاف المبكر للنقائل، في المرحلة تحت الشعاعية، بإنقاص الجرعة الكلية من اليود 131 والضرورية للشفاء، وكذلك تقليل تشعيع العضوية.
- في حالة البقايا الدرقية لدى مريض مصاب أو مشكوك بإصابته بالنقائل، تعطى جرعة علاجية مع تصوير ومضاني للجسم كاملاً بعد 4-7 أيام. حتى في غياب التثبت القابل للكشف في مستوى النقائل التي يمكن أن تكون ناتجة عن وجود البقايا الدرقية، وتعطى جرعة علاجية ثانية بعد 3 أشهر.
- إن استمرار غياب التثبيت يجعل الإعطاء التالي لليود غير مفيد.

9-6-3 المعالجة الشعاعية الخارجية

- تستطب المعالجة الشعاعية الخارجية في حالة النقائل العظمية التي لا يمكن إجراء الجراحة لها، ولاسيما عندما يتوضع في مستوى الفقرات، أو قاعدة القحف. وهي متممة للمعالجة باليود 131، مع تأثيرات سمية إضافية محدودة.
- يمكن إعطاء المعالجة باليود 131 بعد التشعيع الخارجي في حالة التثبت النقائلي، تعطى المعالجة باليود 131 في البداية، ثم تجرى المعالجة الشعاعية، وتعاد المعالجة باليود 131 بعد 6 أشهر.
- في الحقيقة تستطيع المعالجة الشعاعية أن تقلل تثبت اليود 131 في النسيج السرطاني الدرقي. على المدى القصير، قد يكون ذلك ناتجاً عن تثبيط وظيفي عابر، ولكن بعد عدة أشهر، يصبح هذا التأثير مضاداً للورم.

- تجرى المعالجة الشعاعية الخارجية تركيناً سريعاً للآلام وإعادة تكلس أبطأ للآفات العظمية الانحلالية.
- تعطى المعالجة الشعاعية الخارجية للنسيج التنشئي 30 GY خلال 15 يوماً أو 45 GY خلال 28 يوماً.

9-6-4 المعالجة الكيميائية

- من بين المعالجات الكيماوية المعطاة للمرضى الحاملين لنقائل سرطان درق متمايز، مادة وحيدة فعالة هي الدوكسوروبيسين Doxorubicine.
- وصفت علاقة بين جرعة العلاج – والتأثير في المعالجة الوحيدة. بجرعة 60 مغ/م^2 كل 3-4 أسابيع، ولم تؤكد قيمة الاستجابة تقريباً 33%، وفي الدراسات التالية التي أظهرت نسبة أقل من 20%، وإن أغلب الاستجابات جزئية، ولا تدوم سوى بضعة أشهر.
- تؤدي مشاركة الدوكسوروبيسين وCisplatinum إلى قيمة استجابة قريبة من القيم الحاصلة مع الدوكسوروبيسين لوحده، ولكن مع سمية أكبر.
- إن مشاركة الدوكسوروبيسين والتشعيع الخارجي العنقي–المنصفي فعالة في حالة النكس العنقي غير القابل للجراحة وغير المثبت لليود 131.
- لم يبلغ سوى عن القليل من المحاولات العلاجية مع مواد أخرى؛ في دراسة محدودة المرضى. لم يبدِ mitoxnatrone أو VP16 أي فعالية.
- لم يظهر أن للأنترفيرون ألفا والإنترلوكين 2 المستخدمين لوحدهما أو مع الدوكسوروبيسين، ومماثلات السوماتوستاتين فعالية لدى هؤلاء المرضى.
- إن المعالجة الكيميائية ذات فعالية ضعيفة، ولا بد من إجراء دراسات. عند استطبابها، يجب إعطاء المعالجة الكيميائية فقط في نطاق الدراسات لدى المرضى الحاملين لنقائل بعيدة متطورة غير مثبتة لليود 131.

9-7 النتائج العلاجية للعوامل الإنذارية

- تؤدي الاستجابة الجيدة للمعالجة باليود 131 إلى نقص موازٍ في حجم الورم، وتثبيت اليود 131، وقيمة التيروغلوبولين Tg في المصل.

- وعلى العكس، إن نقص تثبيت اليود 131 دون نقص حجم الورم، بل وزيادة حجمه مما يدل على فشل معالجة اليود 131، ويعلن غالباً عن تطور نسيجي. في هذه الحالات، يمكن اتباع طرق علاجية أخرى غير اليود 131.

9-7-1 الشفاء الكامل

- في أغلب الدراسات، يتم الحصول على شفاء كامل لدى عدد جيد (بين الثلث والنصف) من المرضى الحاملين لنقائل بعيدة وتثبت اليود 131 عند اكتشافها.
- على الرغم من أن معايير الشفاء الكامل المستخدمة مختلفة بحسب الدراسات، فإن النتائج المبلغ عنها متقاربة.
- في دراسة معهد غوستاف روسو Gustave-Roussy، كان لدى 46% من المرضى الـ 263 الذين لديهم تثبت لليود 131 في مستوى النقائل استجابة كاملة، برهن عليها اختفاء تثبت اليود 131 وطبيعية الفحوص الشعاعية.
- في دراسة معهد الغدد الصم في Pise، حدث شفاء كامل لدى المرضى الـ 118، الذين لديهم تثبت يود 131 في مستوى النقائل، تم تحديده بنفس المعايير وبالحصول على قيمة التيروغلوبولين Tg غير قابلة للكشف بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية.
- لم يتم الحصول على شفاء كامل غالباً إلا بعد عدة سنوات من المعالجة. لوحظ ثلث الاستجابات الكاملة بعد أكثر من خمس سنوات من اكتشاف النقائل، وهذا يتوافق مع القيمة الضعيفة لتكاثر هذه الأورام.
- *بينت الدراسات التقنية وجود 3 عوامل توقعية للاستجابة الكاملة:*
  1. العمر الشاب.
  2. الحجم الصغير للنقائل عند اكتشافها.
  3. وجود تثبيت لليود 131
- يتم الحصول على شفاء كامل لدى 83% من المرضى الذين لديهم فحص شعاعي معياري طبيعي عند اكتشاف النقائل الرئوية، ولدى 53% من المرضى الحاملين لنقائل عقدية دقيقة، ولدى 14% فقط من المرضى الحاملين لنقائل عقدية كبيرة.

الجدول 9-2 : النقائل البعيدة للسرطانات الدرقية بحسب أقطارها والنتائج العلاجية

	عدد المرضى (n)	نسبة الشفاء (%)	المتابعة 10 سنوات (%)
النقائل الرئوية	78	83	91
العقد الصغيرة	64	53	63
العقد الكبيرة	77	14	11
Total	214	50	61
النقائل العظمية الوحيدة	37	22	21
أو المفردة المتعددة	71	3	
Total	108	9	
النقائل العظمية والرئوية	72	7	13

- تبين هذه المعطيات ضرورة معالجة النقائل في المرحلة الأولية، قبل أن تصبح مرئية بالفحوص الشعاعية، وهذا ما يبرر بروتوكولات المراقبة المنهجية. وهي الوحيدة التي تسمح باكتشافها المبكر.
- تميل هذه المعطيات لصالح إعطاء جرعة علاجية من اليود 131 لدى المرضى الذين لديهم قيمة Tg قابلة للكشف، دون وجود شذوذ آخر، ولاسيما الشذوذات التي يكون فيها التصوير للجسم كاملاً سلبياً مع جرعة تشخيصية لليود 131.
- بينت دراستان بوضوح فعالية المعالجة باليود 131 في هذه الحالة: حيث يؤدي اختفاء كل تثبت لليود 131 على الصور الومضانية بعد العلاجية لدى 73% من هؤلاء المرضى، ونقصان قيمة التيروغلوبولين Tg بعد الفطام إلى قيمة أقل من 5 نانوغرام/مل لدى 52%، وعودة التصوير الطبقي المحوري للرئة في حالة الشذوذات البدئية للوضع الطبيعي لدى 75% من المرضى، وسلبية الخزع الرئوية.
- لدى مرضى IGR الذين اعتبروا في حالة شفاء كامل، بقيت قيمة Tg غير قابلة للكشف أثناء المعالجة بـــ FT4 لدى 50% أو، بعد الفطام، لدى أكثر من 70% منهم.
- عندما تكون القيمة قليلة الارتفاع وثابتة مع الزمن، فإنها ليست إنذارية لحدوث نكس. وبالتالي فهي تشير إلى استمرار نسيج تنشئي، خلاياه غير قادرة على الانقسام، ربما بسبب تشعيعها السابق.

- لوحظت فقط 7 نكوس لدى 124 مريض من هذه الدراسة كانوا في حالة شفاء كامل بعد النقائل البعيدة، وذلك بعد متابعة وسطية لثماني سنوات بعد الشفاء الكامل.
- في حالة النقائل الرئوية، تم الحصول على الشفاء الكامل دون عقابيل تنفسية. تم تجنب التليف الرئوي بإعطاء جرعات 3.7 GBq بفواصل زمنية عدة أشهر.

الجدول 3-9 : التأثيرات العلاجية لليود 131I المشع في حالة الارتفاع المعزول لمعدل Tg التيروغلوبولين

	PINEDA (108)	SCHILUMBERGER (128, 129)	PACINI (107)
غياب تثبيت اليود 131I (تصوير ومضاني مع 100mci)	11/16	14/15	10/17
معدل التيروغلوبولين عند الفطام Tg < 5 ng/ml	8/16	9/15	8/17
طبيعية التصوير الومضائي للرئتين		6/8	-
الخزعة الرئوية السلبية		2/2	-

9-7-2 البقاء على الحياة

- تتراوح نسبة البقاء على قيد الحياة بعد اكتشاف النقائل البعيدة بين 25-40%. نذكر بأن النقائل البعيدة تشكل السبب الرئيسي للوفاة بسرطان الدرق.
- ترتبط العوامل الإنذارية للحياة بشكل وثيق فيما بينها والتي نشرت في ثلاث دراسات، يبين الجدول 9-4 العوامل الإنذارية المستقلة: وهي العمر و البنية النسيجية الورم الدرقي وتثبيت اليود 131 و توضع وامتداد المرض.

1) العمر:

- يترافق العمر الشاب عند اكتشاف النقائل بإنذار جيد على المدى الطويل.
- لدى الأطفال بشكل خاص، النقائل الرئوية شائعة، وهي غالباً عقدية دقيقة أو غير مرئية بالفحص الشعاعي المعياري، وتستجيب للمعالجة باليود 131 في أكثر من 90% من الحالات.
- تزداد خطورة الإنذار مع العمر. ولاسيما ابتداءً من عمر 40 سنة.

2) البنـــية النسيجية: تتـــرافق الأشكال الحليمية والجريبية جيدة التمايز بإنذار جيد في دراسة معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR. ولم تتضمن دراسة Mayo Dinic الأمريكية إلا سرطانين حليمين.

3) تثبيت اليود 131: لم يثبت تأثيره الإنذاري الإيجابي إلا في دراستين، وهذا ما دعا لوجود تفسيرين:

آ) إن وجود تثبيت لليود 131 أكثر شيوعاً لدى الأشخاص الشباب، والذين لديهم بنية نسيجية للورم الدرقي جيدة التمايز والنقائل ذات أبعاد صغيرة.

ب) يتعلق الأمر هنا بعوامل الإنذار الجيدة، وقد عزي طول حياة هؤلاء المرضى إلى تشخيصهم المبكر وزمن التضاعف الطويل لهذه الأورام. ومع ذلك، يساهم اليود 131 المثبت من قبل النسيج الورمي في تدمير الأورام، وهذا تأثير إيجابي.

- لقد تم الحصول على الكلية التقريبية من حالات الشفاء الكامل لدى مرضى تثبت نقائلهم اليود 131، وعولجت الكلية التقريبية من المرضى الذين استمروا أحياء بعد اكتشاف نقائلهم بـــ 10-15 سنة باليود 131.
- إن نسبة البقاء على قيد الحياة بعد اكتشاف النقائل 93% في حالة الشفاء الكامل و 14% في غيابه.
- يبين ذلك بوضوح أن المعالجة بـــ FT4 فقط ليست كافية في حالة النقائل الرئوية، حتى عندما لا تظهر بالفحوص الشعاعية المعيارية.
- لقد لوحظ تثبت لليود 131 لدى ثلثي المرضى النقائليين، ولم يتم الحصول على شفاء كامل إلا لدى أقل من نصفهم، ويشير ذلك إلى أهمية العوامل الإنذارية الأخرى.

4) إن امـــتداد المرض النقائلي إنذاري: بالمقابل، ليس لمقر النقائل، الرئوية أو العظمية، تأثير إنذاري مستقل عندما يؤخذ معيار يعكس الكتلة الورمية بعين الاعتبار في التحليل.

- للنقائل العظمية إنذار سيئ لأنها ذات طول هام بشكل عام حين اكتشافها. عندما تكون مرئية بالفحص الشعاعي، لا يمكن شفاؤها باليود 131 فقط، ويشير ذلك إلى أهمية جراحة الاستئصال والمعالجة الشعاعية الخارجية.
- تشفى التوضعات في مستوى قاعدة القحف بشكل أكبر من تلك المتوضعة في أجزاء عظمية أخرى، ويمكن أن يكون ذلك ناتجاً عن اكتشاف أبكر.
- في دراستين، يسمح جمع عاملين إنذاريين (العمر وامتداد المرض) بتمييز 3 مجموعات من المرضى الذين لديهم خطر الوفاة بالسرطان مختلف جداً.

- إن نسبة البقاء على قيد الحياة لعشر سنوات بعد اكتشاف النقائل 96% لدى المرضى الذين يقل عمرهم عن 40 سنة والحاملين لنقائل تحت شعاعية، 7% لدى الآخرين. ولم يؤخذ تثبيت اليود 131 بعين الاعتبار في هذه الدراسة.
- لقد استنتج بعض المؤلفين عدم تأثير المعالجة باليود 131 على الحياة، ونسبوا الإنذار الجيد للنقائل صغيرة الحجم إلى اكتشافها المبكر.
- مع ذلك، فإن العوامل الإنذارية مترابطة بشدة: يلاحظ تثبت لليود 131 لدى 95% من المرضى الشباب الحاملين لنقائل تحت مرئية شعاعياً تستجيب دائماً عملياً للمعالجات، ولدى فقط 65% من الأشخاص الذين يزيد عمرهم عن 40 سنة والذين يستجيب 19% منهم فقط للمعالجة باليود 131.
- دليل إضافي يشير إلى التأثير المفيد للمعالجة وهو زيادة مدة الحياة المشاهدة في دراسات معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR منذ عام 1960 (سنة إدخال التصوير الومضاني باليود 131)، ومنذ عام 1977 (سنة إدخال معايرة التيروغلوبولين Tg).

الجدول 4-9 : العوامل الإنذارية للمتابعة في حالة النقائل البعيدة والدراسات المختلفة

	Mayo clinic* (108)	PADOUE** (128, 129)	IGR*** (107)
العمر	S	NS	S
البنية النسيجية	NS	NS	S
تثبيت اليود 131I	NS	S	S
الموقع	S	-	NS
الامتداد	NS	S	S

NS: غير معبرة – S: ذو معنى

* هذه الدراسة لا تشمل السرطانات الدرقية الخليمية

** النقائل الرئوية فقط: قطر النقائل الرئوية ووجود نقائل أخرى هي عوامل إنذارية مستقلة.

*** التأثير أو السطوة المنتظرة من المرض درست من ثلاث نواحي:

1. التصوير الشعاعي المعياري الطبيعي.
2. النقائل الرئوية العقدية الصغيرة والنقائل العظمية فقط المرئية شعاعياً.
3. النقائل الرئوية العقدية الكبيرة أو النقائل العظمية المتعددة.

9-8 خاتمة

- تستدعي معالجة النقائل البعيدة اليود 131، والمعالجة الشعاعية الخارجية، والجراحة.
- تعالج النقائل الرئوية المثبتة باليود 131 الذي تزداد فعاليته كلما كانت النقائل أصغر.
- في حالة النقائل العظمية، تستطب الجراحة الاستئصالية في حالة الآفة الوحيدة وتترافق المعالجة الشعاعية مع اليود 131 في حال التثبيت، أو تجرى لوحدها في حال عدم غيابها.
- تسمح المعالجات بالحصول على استجابة كاملة لدى 40% من المرضى.
- تسمح هذه المعالجات بنوعية حياة جيدة، كما استطاع المرضى المصابون بنقائل كبيرة الحجم، أن يعيشوا حياة طبيعية لسنوات. ويبين ذلك مقدار أهمية عدم إيقاف مراقبة هؤلاء المرضى والقدرة على استعمال (عند ضرورة ذلك) جميع الوسائط العلاجية المتوفرة.

الفصل العاشر

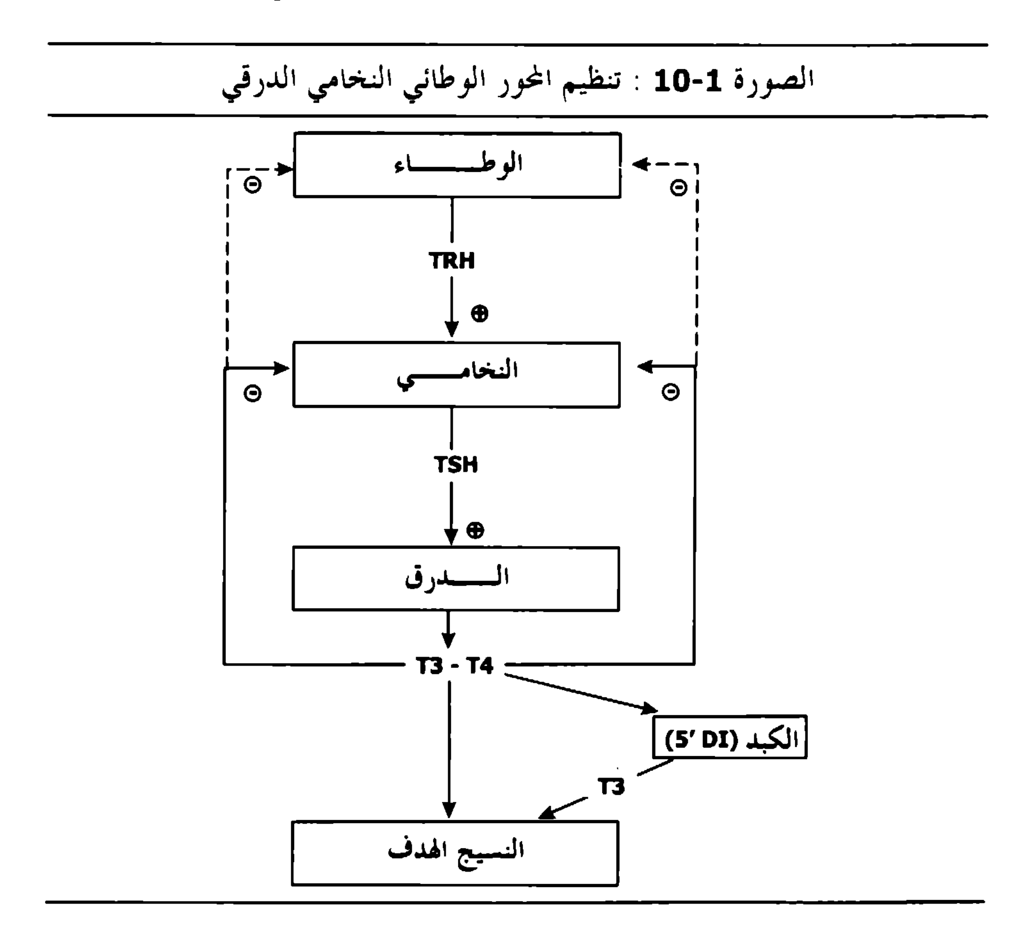
المعالجة الهرمونية

10-1 مقدمة

- يوجد إجماع عام على اعتبار أنه يجب معالجة جميع المرضى المصابين بسرطان درق متمايز بالهرمونات الدرق، مهما كانت مساحة الاستئصال الجراحي.
- يوجد هدفان لهذه المعالجة: تصحيح قصور الدرق الناتج عن استئصال الدرق، والحد من نمو النسيج السرطان الثمالي بتقليل قيمة TSH.
- يسمح هذان الهدفان بالتعرف على المعالجة "التعويضية"، التي تصحح قصور الدرق، والمعالجة "الإلغائية" التي علاوة على ذلك تثبط إفراز TSH.
- نذكر بأن الهرمون الموجه للدرق المسمى Thyréostimuline أو (Thyroid Stimulating Hormone) TSH هو العامل الرئيسي لتنظيم نمو وتمايز الخلايا الدرقية الجريبية. تفرزه الخلايا الموجهة للدرق في النخامى. وهو غليكوبروتين، يتشكل من تحت وحدتين متميزتين، ألفا وبيتا. تتراوح قيمته الطبيعية في المصل بين 0.3 و4 ميكرو وحدة/مل. بارتباطه مع المستقبل الغشائي، يحرض TSH تكاثر الخلايا الجريبية ويزيد تمايزها، ويحرض بشكل خاص تثبت اليود وإنتاج التيروغلوبيولين والهرمونات الدرقية.
- يحرض إفراز TSH بواسطة TRH الهيبوثلاموسي (الهرمون المطلق لموجه الدرق) ويكبحه إنتاج القيمة الجائلة من التيروكسين (T4). يؤثر التيروكسين في مستوى الخلايا الموجهة للدرق في النخامى بعد التحول في هذه الخلايا إلى ثلاثي يود التيرونين T3 بواسطة 5-دي إيوداز من النمط الثاني (انظر الشكل 10).
- في هذا الفصل، سنفصل أساس المعالجة بالهرمونات الدرقية، وإدارتها في التطبيق وبشكل خاص جرعتها، والسيطرة عليها، وتكييفها للحالات السريرية المختلفة، وتأثيراتها الثانوية غير المرغوبة.

- في جزء آخر، سنبين الجوانب التطبيقية لقصور جارات الدرق التالي للجراحة.

الصورة 10-1 : تنظيم المحور الوطائي النخامي الدرقي



10-2 قواعد المعالجة بالليفوتيروكسين

- يبين العديد من المعطيات التجريبية والسريرية أن نمو الخلايا الدرقية يعتمد على TSH. وبالتالي يجب كبح إفرازه بوصف الهرمونات الدرقية لدى جميع المرضى الذين يعالجون من أجل سرطان متمايز.
- كما أن تمايز الخلايا الجريبية يعتمد على TSH. أثناء المعالجة بالهرمونات الدرقية، يكبح إفراز TSH ولا تعبر الخلايا الجريبية أو تعبر بشكل ضعيف عن تمايزها.
- يجب إيقاف المعالجة بالهرمونات الدرقية قبل بضعة أسابيع من إعطاء اليود 131، من أجل أن يتمكن TSH من تحريض قدرتها على تثبيت اليود 131 وإنتاج التيروغلوبولين Tg.

10-2-1 التأثيرات على النمو

- وضعت قواعد المعالجة بالهرمونات الدرقية من أجل الحد من نمو النسيج الدرقي الورمي من قبل العديد من الدراسات التي أجري بعضها منذ حوالي 50 سنة.
- في الدراسات التجريبية لدى الحيوانات، زاد الدراق، أو نقص اليود، أو الاستئصال الجزئي للدرق من نسبة ظهور سرطان الدرق بعد التشعيع؛ كما يمكن أن تحرض هذه السرطانات بوساطة نظام غذائي حاوي على مولد للدراق **goitrigéne**، الثيويوراسيل حيث تحرض جميع هذه الشروط التجريبية زيادة في إفراز **TSH**.
- على العكس، تقلل المعالجة بالهرمونات الدرقية أو استئصال النخامى نسبة حدوث السرطانات الدرقية وذلك بإلغاء إفراز **TSH**.
- في الزجاج، يحرض **TSH** تعدد الخلايا الدرقية. أثبت وجود مستقبلات غشائية لـ **TSH** في أغلب سرطانات الدرق المدروسة، وكذلك في نظام أدينيل سيكلاز وظيفي.
- لدى الإنسان، أشار العديد من الدراسات إلى وجود علاقات بين **TSH** وتقدم سرطان الدرق.
- في عام **1937**، لاحظ **Dunhill** تراجع سرطان الدرق الجريبي لدى مريضين يعالجان بالهرمونات الدرقية.
- بعد عشرين سنة، بلغ **Balme** عن حدوث تراجع هام في النقائل أثناء المعالجة بالهرمونات الدرقية.
- منذ ذلك الحين، تشكل هذه المعالجة جزء مكملاً في معالجة سرطان الدرق المتمايز.
- لوحظ ثبات طويل المدة أثناء المعالجة بالهرمونات الدرقية، وتسرع النمو في الفطام الطويل. كما تقلل المعالجة بالهرمونات الدرقية قيمة النكس والوفاة الناتجة عن السرطان في العديد من الدراسات.

10-2-2 التأثير على التمايز

- يعتمد تمايز الخلايا الدرقية الطبيعية على **TSH**. وتحتفظ بعض السرطانات جزئياً بهذا التمايز.
- إن تثبيت اليود معدوم أو ضعيف عندما تكون قيمة **TSH** منخفضة أو غير قابلة للكشف، وهو موجود في ثلثي النقائل عندما تكون قيمة **TSH** مرتفعة.

- كما تزداد قيمة التيروغلوبيولين في المصل بشكل هام في حالة النقائل بعد إيقاف الهرمونات الدرقية، في حين أنها تنخفض وتصبح أحياناً غير قابلة للكشف أثناء المعالجة.
- بالمقابل، نادراً ما يشاهد إنتاج الهرمونات الدرقية من قبل النسيج السرطاني، حتى عندما تكون قيمة TSH مرتفعة.
- تلاحظ زيادة القيمة المصلية لـ Tg بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية حتى عندما لا تثبت النقائل اليود 131. وهذا يثبت بأن TSH يحرض الخواص الوظيفية لأغلب نقائل سرطانات الدرق، كما يعتقد بأنه يحرض نموها. ولكن التجربة تبين أن الفطام عن الهرمونات الدرقية لفترة قصيرة الذي يحرض تمايز الخلايا السرطانية الجريبية لا يحث على نمو هام في النسيج الدرقي.

10-2-3 المستوى المثالي لـ TSH

- تبين جميع الدراسات أنه يجب كبح إفراز TSH بواسطة إعطاء الهرمونات الدرقية لدى جميع المرضى المصابين بسرطان درق متمايز.
- ينصح العديد من المؤلفين، في حال استمرار النسيج التنشئي، بالحصول على قيمة TSH غير قابلة للكشف أو منخفضة جداً من أجل الحصول على تأثير علاجي أعظمي.
- لم يثبت أن قيمة TSH غير القابلة للكشف مفيدة بالنسبة للنكس والوفاة مقارنة بقيمة TSH منخفضة، ولكن قابلة للكشف.
- لوحظ الانخفاض الأعظمي لقيمة Tg مع جرعات FT4 التي تنقص قيمة TSH إلى قيمة منخفضة، ولكن قابلة للكشف.
- بالمقابل، في حالة السرطانات التنشئية والسرطانات اللبية النخاعية غير المعتمدة على TSH، لا يتوقع حدوث تأثير مفيد من إلغاء الإفراز، ويعالج هؤلاء المرضى بجرعات تعويضية من الهرمونات الدرقية.

10-3 قواعد المعالجة بالليفوتيروكسين

- وصفت قوانين واضحة للمعالجة بالهرمونات الدرقية، ولاسيما بالنسبة للهرمون المستخدم و قواعده العلاجية.

10-3-1 مميزات الليفوتيروكسين

10-3-1-1 تذكرة فيزيولوجية

- تنتج الدرق هرمونين: التيترا أيودو تيرونين، أو التيروكسين الذي يسمى T4، والذي يحتوي 4 ذرات يود، وثلاثي يود التيرونين المسمى T3، والذي لا يحتوي سوى على 3 ذرات يود.
- إن الهرمون الخياري للمعالجة على المدى الطويل هو الليفوتيروكسين FT4. في الشروط الفيزيولوجية، T4 هو الهرمون الرئيسي الذي تنتجه الدرق؛ يتحول، ولاسيما في الكبد، إلى T3، وهو الشكل الفعال للهرمونات الدرقية. وهذه الآلية موجودة بعد الإعطاء الفموي لـ FT4. وبالتالي فإن القيمة المصلية لـ T3 ثابتة، وذلك خلافاً لما يشاهد في المعالجة بـ FT3.

10-3-1-2 الدوائية

- يجب تحديد جرعة التيروكسين التي يأخذها كل مريض بدقة، وأن تبقى ثابتة مع الوقت. ويسمح ذلك بتأمين توازن جيد على المدى الطويل والمباعدة بين نقاط المراقبة.
- من الضروري وجود أدوية محددة الجرعة تماماً: إن نقاوة مستحضرات FT4 قريبة من 100% حالياً مع وجود تغير بين المضغوطات بأقل من 3%. وبالتالي يجب وصف نفس المستحضر لنفس المريض على المدى الطويل.
- اقترح بعض المؤلفين إضافة مماثلات الهرمونات الدرقية إلى الجرعات التعويضية من FT4 و TRIAC التي تسمح بإلغاء إفراز TSH دون تحريض تسمم درقي.
- في الحقيقة، إن للمركب TRIAC (Acide Tri-Iodo-Acétique) تأثيرات موازية على النخامى والنسج المحيطية وبالتالي ليس له أي فائدة.
- ليس لـ FT3، (ذو نصف العمر القصير جداً) استطباب على المدى الطويل ويستخدم فقط من أجل التحضير لإعطاء اليود 131؛ يعطى أحياناً لعدة أيام بالمشاركة مع FT4، حين إعادة الجراحة بعد الفطام من أجل الحصول على عودة أسرع لحالة الدرقية السوية.
- بما أن نصف عمر FT4 في الدم 6-8 يوم، فإنه يكفي تناول جرعة واحدة يومياً.
- بعد التناول الفموي لـ FT4، يمتص قسم كبير من الجرعة –حوالي 80%– من الأمعاء. يقلل هضم الأطعمة بشكل كبير من الامتصاص. ولذلك السبب، يجب إعطاء الليفوتيروكسين على الريق، وبجرعة واحدة يومياً.

- يتداخل العديد من المواد (في الجدول 1-10) مع امتصاصه المعوي.
- يمكن أن يقلل بعض الأمراض المزمنة، كأسواء الامتصاص المعوية، أو الأمراض البنكرياسية، أو تشمع الكبد من امتصاص FT4.
- يجب أن نذكر بأنه يُبلغ عن قيم مرتفعة كاذبة لـ TSH مرتبطة بتداخلات الأضداد لدى الفأر.

الجدول 1-10 : التداخل الدوائي

SUBSTANCES QUI DIMINUENT L'ABSORPTION INTESTINALE DE LA L-THYROXINE

* مواد تنقص من الامتصاص المعوي لليفوتروكسين

Cholestyramine
Diphenylhydantoïne
Propranolol
Hydroxyde d'alumine
Charbon active
Sucralfate
Sulfate ferreux

* تناول الطعام مباشرةً بعد تناول الليفوتروكسين

* المحرضات الأنزيمية

Diphenylhydantoïne
Phénobarbital
Rifamycine

* تغيرات الارتباط مع البروتين الناقل لليفوتروكسين

مركبات الأستر بروجسترونية الصنعية

* تثبيط التحول من T4 إلى T3

– الأميودارون

– عوز السيلينيوم

10-3-2 جرعة الليفوتيروكسين

- إن جرعة الليفوتيروكسين الضرورية لإلغاء إفراز TSH لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال كامل للنسيج الدرقي أعلى منها لدى المرضى الحاملين لقصور درق عفوي أو بعد معالجة داء BaseDow باليود 131.
- تعتمد هذه الجرعة على وزن المريض:

1. تتراوح لدى البالغ بين 1.8-2.8 مكغ/كغ/يوم. كما تعتمد على عمر المريض.
2. الجرعة الوسطية 3.4 مكغ/كغ في عمر 6-20 سنة، 2.8 مكغ/كغ من 20-40 سنة، 2.6 مكغ/كغ من 40-60 سنة، و2.4 مكغ/كغ بعد 60 سنة.
3. إن الجرعة الموصوفة لدى المسنين ضعيفة، لأن الحاجات تتناقص مع العمر، مما يسمح بتجنب مفاقمة إمراضية قلبية موجودة.

- يتم التحكم بفعالية FT4 بواسطة معايرة TSH (معايرة TSH الجيل الثاني) بعد بدء المعالجة بـ 2-3 أشهر.
- في الحقيقة، تزداد النسبة المئوية للمرضى، الذين تلغى لديهم قيمة TSH، عند إجراء المعايرة بعد 3 أشهر على الأقل من المعالجة. تجرى معايرة FT3 (أو أي تقويم آخر لـ T3) في نفس الوقت.
- الجرعة المكيفة هي تلك التي تقلل قيمة TSH إلى قيمة غير قابلة للكشف (< 0.1 ميكرو وحدة/مل) في حين تكون قيمة FT3 طبيعية. في هذه الشروط، تكون قيمة FT4 مرتفعة بشكل صامت. ولكن تحديدها غير مفيد، لأنه لا يأتي بأي معلومات متممة.
- يجب ملاحظة أن التناول الفموي لـ FT4 يحرض ارتفاع قيمة T4 الحر بحوالي 20% خلال الساعتين التاليتين.
- لا تؤثر المعالجة بـ FT4 والمدارة بشكل صحيح على جريان الحمل وفي هذه الشروط، لا يؤثر الحمل على تطور سرطان الدرق.
- قد يكون تغيير الجرعة ضرورياً في بعض المعالجات التي تقلل الامتصاص المعوي، أو التي تقوض FT4 بالتحريض الإنزيمي، أو التي تعدل ارتباط FT4 مع بروتينات النقل.
- من غير المفيد قياس معايير التأثير الدرقي المحيطي، كقيمة الغلوبولين الرابط لهرمون الجنس أو الأوسيتوكالسين من أجل تقدير التوازن الهرموني.

- كما أن إجراء اختبار TRH غير مفيد أيضاً، وذلك منذ الاستخدام الاعتيادي لمعايرات TSH الفائقة الحساسية.
- عندما تراقب هذه المعالجة بعناية وفق الاستطبابات السابقة، فإنها بدون خطر ودون تأثيرات جانبية على المدى الطويل.

10-3-3 تكييف المعالجة مع الحالة السريرية

- تعتمد درجة إلغاء TSH التي يجب الحصول عليها بتناول الليفوتيروكسين على الإشباع السريري وتقدر بمعايرة TSH الجيل الثاني.
- توصف المعالجة بـــ FT4 بداية بجرعة إلغائية لدى جميع المرضى من أجل الحصول على قيمة TSH غير قابلة للكشف. ثم يحافظ على ذلك ما دام يوجد سرطان درقي، وفي حالة العوامل الإنذارية السيئة.
- بالمقابل، عندما تكون العوامل الإنذارية جيدة والشفاء موثوقاً، أي عندما لا يبين التصوير الومضاني للجسم كاملاً وجود أي تثبت لليود 131 وعندما تكون قيمة التيروغلوبيولين غير قابلة للكشف بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية، يمكن إنقاص جرعة FT4، بما أن هدفها الأساسي هو الحصول على قيمة TSH منخفضة ولكن قابلة للكشف، عملياً أقل من 0.5 ميكرو وحدة/مل.
- في معهد غوستاف روسو IGR، عولج 106 مريض، اعتبروا في حالة شفاء كامل وفق المعايير السابقة، عولجو بـــ FT4 لمدة 10 سنوات: كانت القيمة الوسطية لـــ TSH غير قابلة للكشف لدى 2% منهم، وأقل من 0.3 ميكرو وحدة/مل لدى 22%، وأعلى من هذه القيمة لدى 76%.
- لم يلاحظ أي نكس سريري، في نهاية الدراسة، كانت قيمة التيروغلوبولين Tg بعد الفطام عن الهرمونات الدرقية غير قابلة للكشف لدى جميع هؤلاء المرضى.
- لدى المرضى الذين اعتبروا في حالة شفاء، فإن ما نفعله هو الحفاظ على قيمة TSH في مجال بين 0.1 و0.5 ميكرو وحدة/مل. وهؤلاء المرضى يمثلون أكثر من 80% من المرضى المتابعين لأجل سرطان الدرق المتمايز.
- لا توصف المعالجة المثبطة على المدى الطويل إلا لعدد ضئيل من المرضى، سواء كانوا في حالة شفاء، أو لديهم خطر نكس عالٍ.

10-3-4 التأثيرات الجانبية

- عولج فقط المرضى، الذين لم يتم الحصول لديهم على شفاء كامل أو الذين كان لديهم خطر النكس عالياً، على المدى الطويل بجرعات تثبيطية من FT4، إن الهدف هو الحصول على قيمة TSH أقل من 0.1 ميكرو وحدة/مل من أجل الحد من النمو الورمي. لدى هؤلاء المرضى، يجب تقدير التأثيرات المخربة المحتملة للمعالجة المثبطة بالليفوتيروكسين.
- يوجد دليل نظري يشير إلى وجود مثل هذه التأثيرات وهو أن تثبيط إفراز TSH بواسطة FT4، حتى لو كانت قيمة T3 الحر طبيعية، يمكن أن يشبه التسمم الدرقي تحت السريري. يعتبر الهيكل العظمي والقلب العضوين الأكثر تعرضاً للخطورة.
- أشارت الدراسات الأولى إلى التأثيرات الجانبية للمعالجة المثبطة بواسطة FT4 على الهيكل العظمي مثل الضياع العظمي بسبب الارتشاف خاصة على مستوى القشر العظمي عند النساء في سن اليأس متوقفات الطمث. لم تؤكد دراسات لاحقة هذه التأثيرات المتلفة ولم تبين زيادة خطر الكسور.
- في دراسة أجريت على النساء المعالجات بـــ FT4، لم يكن استقلاب الكالسيوم وواسمات الارتشاف العظمي مختلفة، سواء كانت قيمة TSH ملغاة أم لا.
- أثبتت دراسات حديثة تضمن 15 دراسة أجريت لدى النساء المعالجات بـــ FT4 مع قيمة FSH أقل من القيمة الطبيعية، وجود خسارة عظمية، لدى النساء في سن الضهي فقط.
- من المنطقي التفكير بأن خطر الكسور يزداد لدى النساء ذوات الكثافة العظمية القليلة، فإن حدوث الكسور العظمية لم يزدد لدى النساء المعالجات بـــ FT4 بجرعات تثبيطية.
- إن للمعالجة التثبيطية بـــ FT4 القليل من التأثيرات السريرية على الهيكل العظمي ولكنها تمثل عاملاً يؤدي إلى تفاقم الخسارة العظمية الحادثة بعد سن اليأس.
- ما زالت الآثار القلبية للمعالجة التثبيطية بواسطة FT4 خاضعة للنقاش. و تترافق المعالجة التثبيطية بواسطة FT4 بتسارع الإيقاع القلبي الليلي والنهاري، الانقباضات الخارجة الأذينية كثيرة الحدوث، البطين الأيسر متضخم.
- حتى اليوم لم يثبت وجود تأثيرات متلفة على القلب للمعالجة بـــ FT4، لأنه لم تلاحظ أي زيادة في نسبة الوفاة أو الوفاة القلبية الوعائية لدى المرضى المعالجين بـــ FT4 على المدى الطويل.

- بالمقابل، لدى المرضى الحاملين لإمراضية قلبية، يجب وصف المعالجة بـــ FT4 بجرعات تدريجية، متجنبين فرط الجرعة، مع اتباع مراقبة قلبية وعائية.
- إن المعالجة المثبطة بواسطة FT4، لدى الأطفال، دون خطر عند وصفها بشكل صحيح. إذ ليس لها أي تأثير متلف على النمو العظمي (النضج العظمي والطول النهائي) ولا مسيرة البلوغ.

10-3-5 خاتمة

- توصف المعالجة بالليفوتيروكسين طوال الحياة لدى جميع المرضى المصابين بسرطان الدرق.
- لدى المرضى الذين شفي لديهم سرطان الدرق، الهدف هو الحصول على قيمة TSH في الحدود الدنيا الطبيعية (< 0.5 ميكرو وحدة/مل).
- عند استمرار سرطان الدرق، تهدف هذه المعالجة إلى جعل قيمة TSH غير قابلة للكشف، ولكن لا تحدث تسمماً درقياً. وبالتالي توصف الجرعة الأصغرية التي تلغي إفراز TSH.
- إن الآثار العظمية والقلبية للمعالجة المثبطة قليلة الأهمية في ذاتها، ولكنها يمكن أن تمثل بشكل عام عاملاً يفاقم الحالات الأخرى.

10-4 معالجة قصور نظائر الدرق بعد الجراحة

- إن قصور نظائر الدرق النهائي اختلاط خطير للجراحة الدرقية. يعتمد تواتره على نوع الجراحة الدرقية الحادثة (استئصال درق كلي أو لا)، والجراحة العقدية المرافقة، وامتداد المرض، وخبرة الجراح.
- حالياً، نسبة حدوث قصور الدرق النهائي بعد استئصال الدرق 1-2% في المراكز المتخصصة. سمح الوسم المنهجي لنظائر الدرق الذي يسهله أحياناً التلوين بأزرق الميتيلين، والغرس الذاتي لنظائر الدرق يسمح بإنقاص نسبة حدوث المرض.
- تعتمد معالجة نقص الكالسيوم على فترة ظهوره بعد التداخل الجراحي، وآثار هذا النقص.
- يلاحظ نقص الكالسيوم التالي للجراحة في 30% من الحالات. ويرتبط حدوثه بشكل ضعيف مع قيمة الهرمون نظير الدرقي بعد الجراحة. يمكن أن يرتبط مع إفقار جراحي للغدد نظيرة الدرقية، أو تمدد الدم Hémodilution، أو بسبب الاستقصاءات مع مادة تباين بعد الجراحة مباشرة.

- يتراجع نقص الكالسيوم في أغلب الأحيان خلال الأسابيع الستة التي تلي التداخل الجراحي، ولكن أحياناً خلال ستة أشهر. في معظم الحالات، يكون نقص الكالسيوم التالي للجراحة المبكر معتدلاً وعرضياً، ومن غير الضروري اتباع أي معالجة.
- إن حالات نقص الكلسمية سيئة التحمل سريرياً، وهي الوحيدة التي تبرر المعالجة المعدلة للكلسمية، مع مراقبات مخبرية أسبوعية وفطام علاجي سريع.
- إن نقص الكلسمية النهائي التالي للجراحة أندر بكثير ويحدث في أغلب الحالات لدى المرضى الذين لديهم انخفاض شديد في الكلسمية (< 1.8 ميلي مول/لتر)، وهو انخفاض مبكر ويتفاقم تدريجياً في حال عدم المعالجة. وهو عرضي في أغلب الأحيان. وينتج عن استئصال أو تنخر نظائر الدرق المسؤولة عن النكس الشديد والمبكر في القيم المصلية للهرمون نظير الدرقي.
- نذكر بأن الفيتامين D يحتاج إضافة هيدروكسيل في الحالة الطبيعية في الموقع 25 في الموقع 1 ألفا في مستوى الكبد وفي مستوى الكلية، مما يؤدي إلى تكوين مركب فيتامين D الفعال.
- إن الهدركسلة 1-ألفا هي الخطوة الهامة لهذا الاستقلاب وتعتمد على الهرمون نظير الدرقي.
- في حال غياب الهرمون النظير الدرقي، يرتبط نقص الكلسمية في جزء كبير منها مع عيب في الهدركسلة الكلوية 1-ألفا لـ 25 هيدروكسيل فيتامين D، مما يؤدي إلى عيب في الامتصاص المعوي للكالسيوم.
- تعتمد معالجة قصور نظائر الدرق التالي للجراحة على آلية هذا القصور.
- يزداد الوارد الكلسي اليومي في حال الضرورة. يكون وارد المشتقات الهيدروكسيلية للفيتامين D إما بشكل 1-ألفا هيدروكسي-فيتامين D (ألفا كالسيدول **Alfacalcidol**)، أو بشكل 25-1 هيدروكسي فيتامين D (كالسيتريول **Calcitriol**). تختفي الفعالية البيولوجية لهذه المشتقات ذات نصف عمر قصير في بضعة أيام بعد توقفها.
- إن هدف هذه المعالجة هو الحصول على كلسمية طبيعية أو طبيعية منخفضة، دون أعراض سريرية لنقص الكلسمية ودون حث فرط كلس البول، الذي قد يؤدي إلى تكلس كلوي أو حصى بولية. تزداد صعوبة تحقيق هذا الهدف كلما كان قصور جارات الدرق أشد.

- تبدأ المعالجة بجرعات معتدلة من مستوى للفيتامين D (0.25-1 مكغ/24 ساعة من الألفا كالسيدول أو الكالسيتريول)، ترفع الجرعات بسرعة عند الضرورة.
- تقوم المراقبة على المعايرة الأسبوعية للكلسمية والفوسفوريمية، وعلى استقصاء فوسفو كلسي بولي منذ الحصول على قيمة طبيعية منخفضة للكالسيوم الدموي.
- بعد ثبات المعايير الحيوية، تكرر المعايرات الدموية والبولية كل شهر أو بفترات أبعد. إن الجرعة اليومية لمشتق الفيتامين هي 1 مكغ عادة، يجب زيادة هذه الجرعة لدى بعض المرضى إلى 2 ميكروغرام أو أكثر.
- عند إجراء غرس ذاتي لنظائر الدرق، قد يكون نقص الكلسمية شديداً في البداية ويحتاج إلى معالجة طبية. يجرى فطام تدريجي عن الكالسيوم وعن مشتقات الفيتامين D اعتباراً من الشهر الأول أو الثاني بعد الجراحة.
- على المدى الطويل، تكفي المعالجات بمشتقات الفيتامين لتجنب نقص الكلسمية.
- يجب إجراء مراقبة خاصة لدى الطفل ولدى المرأة الحامل، لأن الحاجات المتزايدة من الكالسيوم قد تتطلب إضافة غلوكونات الكالسيوم بجرعة 1-2 غ/يوم.

الباب الرابع

الغدة الدرقية والتشعيع

الأورام بعد التشعيع الخارجي

11-1 مقدمة

- بينت الدراسات الوبائية أن التشعيع الخارجي للدرق في الطفولة يزيد خطر حدوث الأورام الدرقية. إن ثلثي هذه الأورام سليمة، والثلث سرطانات، وأغلبها حليمية (-95% 70 من الحالات حسب الدراسات).
- يزيد التشعيع الخارجي بشكل أقلّ أهميةً خطر حدوث السرطان الجريبي.
- إن إنذار هذه السرطانات جيد بشكل عام، ومماثل لإنذار السرطانات الحادثة في غياب التشعيع.

11-2 المشكلات المطروحة في الدراسات الوبائية

- بسبب غياب الآثار السريرية لأغلب العقد الدرقية، فإنها قد تبقى مجهولة لسنوات في غياب الاستقصاء الموجَّه. و في حالة البحث المنهجي، يعتمد إثباتها على طبيعة الفحوص المستخدمة.
- تكتشف عقد درقية بالفحص السريري لدى 4-7% من مجموع السكان، وبالإيكوغرافي لدى 50% من الأشخاص بعمر 60 سنة أو أكثر، وغير المعرضين للإشعاع.
- بينت الفحوص النسيجية وجود سرطانات دقيقة في أكثر من 35% من الغدد الدرقية المستأصلة في الخزع عند إجراء مقاطع متسلسلة (انظر الفصل الأول: العقد الدرقية)، لنلاحظ أن العقد الدرقية لا تؤخذ بالاعتبار عند تقويم الخطورة.
- لقد سمحت برامج مراقبة الأشخاص المشعين باكتشاف عدد كبير من الأورام ذات الأبعاد الصغيرة لديهم.

- في دراسة لمشفى Micheal Reese في شيكاغو، لوحظ أن الحجم الوسطي للسرطانات الدرقية، قبل تأسيس برنامج المراقبة، كان 1.6 سم (6.7% كانت غير ظاهرة سريرياً).
- منذ انطلاق برنامج المراقبة المعتمد على القطر الوسطي للسرطانات الدرقية 0.9 سم (24% من هذه السرطانات كانت غير ظاهرة سريرياً).
- في هذه الدراسة، زادت نسبة حدوث الأورام الدرقية 17 ضعفاً في بداية الاستقصاء، ثم انخفضت في نهاية 5 سنوات لتصبح أعلى بـــ 9 أضعاف النسبة النسبة المشاهدة قبل هذا البرنامج.
- هذا يفسر بأن نسبة الحدوث تختلف بحسب طريقة الاستقصاء المستخدمة، تميل الاستقصاءات عن طريق الأسئلة، على سبيل المثال، لفرط تقدير خطر ظهور العقد بعد التشعيع.
- يجب أن نميز في الدراسات الوبائية، من بين الأشخاص الحاملين لورم درقي، الأشخاصَ الذين يرتبط السرطان لديهم بالتشعيع.
- يتعقد الأمر بسبب الفترة الطويلة لظهور الأورام بعد التشعيع. يتطلب هذا الكمون متابعة مطولة. ويفسر ذلك سبب إجراء أغلب الدراسات لدى أشخاص مشععين قبل عقود.
- إن التقييمات للجرعات الممتصة من الدرق خلال التعرض صعبة، وأجريت في أغلب الأحيان على خيال إنسان Fantome.
- إن الاختلافات التشريحية، أو تغيرات الوضعية خلال التشعيع، أو عدم الدقة المطلقة في الشروط التقنية للتشعيع قد تؤدي إلى أخطاء في تقييم الجرعة التي يتلقاها الدرق وخاصة عند الأطفال. وهو ما يجب أخذه بالاعتبار لأن الأطفال أكثر قابلية للتأثر، و يزداد التأثير كلما كانوا أصغر.

11-3 الدراسات الوبائية الرئيسية

- سنقتصر على تقديم مختصر للدراسات الوبائية الباحثة عن تحديد العلاقات بين التعرض للأشعة وظهور سرطان الدرق، قبل تحليل النتائج بشكل شامل.

11-3-1 التشعيع الخارجي في الطفولة بسبب إصابة حميدة

- أوصي بتشعيع الأطفال منذ عام 1920 من أجل معالجة الإصابات الحميدة مثل تضخم التيموس، أو اللوزات، أو الجهاز الإنباني، أو وجود أورام وعائية جلدية، أو عد، أو آفات غدية عنقية، أو التهاب أذن متكرر، أو سعفة جلدية الرأس.
- منذ عام 1950، تم التعرف على زيادة حدوث الأورام الدرقية بعد التشعيع، وفي عام 1970 لوحظ في الولايات المتحدة أن 76% من الأطفال المصابين بسرطان الدرق قد خضعوا سابقاً لتعرض للأشعة.
- انتشرت هذه المعالجات بالإشعاع بشكل أقل في أوروبا: في دراسة المعهد الفرنسي Gustave-Roussy، تعرض فقط 10% من الأطفال المصابين بسرطان الدرق للأشعة سابقاً.

11-3-2 التشعيع الخارجي بسبب إصابة خبيثة

- يعتقد أن التشعيع بسبب الإصابة الخبيثة يعطي الدرق جرعات كبيرة من الأشعة.
- بينت التجربة على الحيوانات أنه، من أجل جرعات تزيد على 20-15 GY، يتناقص خطر ظهور ورم الدرق، ونسب ذلك إلى حوادث الموت الخلوي. يرتبط الموت الخلوي، المحرض بجرعات عالية من الإشعاع، بشكل رئيسي بالشذوذات الكروموزومية حيث يؤدي إلى نقصان عدد الخلايا المؤهلة لتصبح سرطانية ويفسر حدوث قصور الدرق.
- تم التعرف حديثاً على خطر ظهور أورام الدرق البشرية بعد التشعيع الخارجي بجرعات عالية أكبر من (< 20 GY)، من أجل داء هودجكن بشكل خاص.
- كما تؤكد متابعة المرضى الأطفال المعالجين بالأشعة بسبب سرطان صدري أو بطني المقر، والذين تلف الدرق لديهم، بسبب حجمها الصغير، جرعات تقدر بعدة مئات من GY، التأثير المسرطن للإشعاع على الدرق لدى هؤلاء المرضى.

الجدول **11-1** : سرطانات الدرق الناتجة عن التعرض للتشعيع الخارجي خلال الطفولة من أجل إصابات سليمة

المراجع	عدد الأشخاص	الإصابة	العمر الوسطي عند التعرض للتشعيع	الجرعة الوسطية المستلمة من الدرق (cGy)	المتابعة		عدد السرطانات	EXCÈS RR/Gy (%)*	EXCÈS CANCERS 10˙ PYG**
					الطريقة	المدة (السنوات)			
SCHNEIDER (26)	2 634	Végétations ناميات	4.3	59	Examen فحص	33	309	250	3.0
POTTERN (17)	1 195	Adénopathies اعتلال عقدي	1.5 <	24	Courrier الرسائل	29	13	2 000	15.1
SHORE (28)	2 475	Thymus التيموس	1 <	136	Courrier الرسائل	36	37	910	2.6
RON (18)	10 834	Teigne القرع	7.4	9.3	Registre تسجيل	30	43	3 250	7.6
FURST (10, 11)	15 336	Angiomes ورم دموي	1.5 <	110	Registre تسجيل	30.8	17	490	0.9
FRAGU (9)	431	Angiomes ورم دموي	2 <	< 50	Registre تسجيل	21	1	ND	ND
THOMPSON (30)	13 000	Bombe A قنبلة	15 <	23	Examen فحص	32	40	470	2.7

RR*: خطر نسبي – PYG**: شخص – سنة – Gy: التعرض للمخطر

الجدول 11-2 : سرطانات الدرق بعد التعرض للتشعيع الخارجي من أجل إصابات خبيثة

المراجع	عدد الأشخاص	الإصابة	العمر الوسطي عند التعرض للتشعيع	الجرعة الوسطية المستلمة من الدرق (cGy)	المتابعة		عدد السرطانات	EXCÈS RR/Gy (%)*	EXCÈS CANCERS 10- PYG**
					الطريقة	المدة (السنوات)			
HAHKINS (14)	10 106	سرطان	< 15	-	تسجيل	7.8	3	ND	ND
TUCKER (32)	9 170	سرطان	7 (0-16)	1 250	ملف	5.5	23	11	0.4
D E VATHAIRE (5)	548	سرطان	3 (0-16)	360	فحص	22	6	40	1.99
HANCOCK (12)	1 677	هودجكن	28 (2-82)	3 400	فحص	10	6	37	0.2
BOICE (1)	4 188	سرطان الكولون	52	11	تسجيل وملف	8	43	310	2.9

RR*: خطر نسبي – PYG**: شخص – سنة – Gy: التعرض للخطر

11-3-3 التشعيع باليود لهدف طبي

- يسمح استخدام اليود بهدف طبي بدراسة خطر سرطان الدرق بعد التشعيع بجرعة ضعيفة، حيث إن الفترة الفعالة لليود في الدرق 7-6 أيام.
- درس خطر سرطان الدرق لدى أشخاص عولجوا باليود 131 بسبب فرط الدرق أو استقصوا باليود 131 بسبب شذوذ شكلي (مورفولوجي). في هذه الدراسات، لم يبلغ عن أي زيادة في خطر سرطان الدرق، ولكن تجب الإشارة أن هؤلاء المرضى قد تعرضوا بمعظمهم لإشعاع في عمر البلوغ.

11-3-4 تشعيع الدرق بعد تلوث جوي(هوائي)

- ينتج العديد من النظائر الفعالة إشعاعياً لليود، وبشكل خاص اليود 131، باندماج النوى الثقيلة لليورانيوم والبلوتونيوم. تتحرر نواتج الانصهار هذه في الجو في حالتين:

1. في الانفجار الذري التجريبي الذي يعثر آلياً (أوتوماتيكياً) كل منتجات الاندماج.
2. في الحوادث الكارثية في المراكز النووية التي تؤدي إلى تخرب الإجراءات المتخذة للمحافظة على عزل المواد الفعالة إشعاعياً.

- أجري العديد من الدراسات على أشخاص أصيبوا بالتلوث أثناء تجربة سلاح نووي في الجو، في الولايات المتحدة أو في أوتاوا ونيفادا أو في جزر المارشال في المحيط الهادئ.
- بالنسبة للمراكز النووية، كان الحدثان الرئيسيان اللذان أحدثا تلوثا جوياً هما حادث **Sellafield** (مفاعل **Winscale**)، الذي كانت آثاره محدودة، وحادثة تشير نوبل، الذي أدى إلى مخلفات أكبر.
- بينت متابعة الأطفال الذين أصيبوا بالتلوث بعد انفجار جزر المارشال وبعد حادثة تشير نوبل زيادة كبيرة في نسبة حدوث سرطان الدرق.

11-3-5 انفجاري هيروشيما وناكازاكي النوويان

- في هذين الانفجارين، كانت الجرعة في العضوية ناتجة بشكل أساسي عن التشعيع الخارجي. أما التلوث بالنظائر الفعالة شعاعياً لليود فيبدو أنه هام.

- إن دراسة Life Span Study هي مجموعة من حوالي 94 ألف ناجٍ من انفجاري هيروشيما وناكازاكي، ومن 26000 شخص عاشوا في هاتين المدينتين بعد مضي وقت قليل على الانفجارين.
- شُخص 225 سرطان درقي بين عامي 1958 و1987 لدى 79972 ناجٍ كانوا على قيد الحياة ودون سرطان في الأول من كانون الثاني 1958.

11-3-6 التحليل المجموعي لسبع دراسات

- نُشر مؤخراً عن تحليل لسبع دراسات هامة على نتائج تشعيع الدرق قامت هذه الدراسة على ما مجموعه 12,0000 شخص، تعرض 58000 منهم للأشعة؛ لوحظ حوالي 700 سرطان درق. تعطي هذه الدراسات معلومات وبائية هامة جداً بسبب العدد المرتفع للأشخاص المتعرضين، وعدد سرطانات الدرق المشاهدة، ونوعية التحليل المجرى.

11-3-7 خاتمة

- عملياً، جميع الدراسات التي أجريت على آثار التشعيع الخارجي للعنق في الطفولة، وجدت زيادة في خطر سرطان الدرق.
- في التحليل المشترك لسبع دراسات، كانت زيادة الخطر بمقدار 7.7 لكل gray1 (فاصل الثقة = 28.7-2.1).
- تسمح مثل هذه الزيادة في الخطورة بعامل 8.7 باستنتاج أن جميع السرطانات الدرقية الحادثة لدى أشخاص تلقى الدرق لديهم جرعة من رتبة gray في الطفولة محرضة بالإشعاع.
- في هذه الدراسة، كانت زيادة الخطورة المطلقة بمقدار 4.4 لكل 100000 شخص–سنة gray (IC = %95 = 1.9-10.1). وبالتالي هذه الخطورة كبيرة، وفي دراسة لمشفى Micheal Reese في شيكاغو تضمنت 2634 شخص مشعع بعد وقت غير كبير من ولادته بسبب فرط اغتذاء التيموس، كانت الجرعة الوسطية التي تلقتها الدرق لديهم 590 mGY، لوحظ إن حوالي 60% منهم طور عقدة درقية و15% سرطان درق، مع فاصل زمني 40 سنة.
- تبين هذه الدراسات أن الدرق، لدى الأطفال، مع الثدي والدماغ ونقي العظام هي أحد الأعضاء الأكثر حساسية للتأثير المسرطن للإشعاع. تسمح بدراسة كمونها وتطور الخطورة

بحسب فترة المتابعة، وتحديد عوامل خطورة حدوث سرطان الدرق الذي يمكن أن يكون ناتجاً عن الإشعاع أو الشخص نفسه.

11-4 الكمون السريري وتطور الخطر

- إن سرطانات الدرق المكتشفة بعد أقل من 5 سنوات من التشعيع الخارجي نادرة. في التحليل المشترك لسبع دراسات، لوحظ فقط حالتا سرطان درق في تلك الفترة. ولذلك فقد فوجئ الخبراء بالحدوث المبكر لسرطان الدرق لدى الأطفال الملوثين من حادثة تشير نوبل.
- في أغلب الدراسات، لم يزدد حدوث أورام الدرق إلا بعد 5-10 سنوات من التشعيع. إن نسبة حدوث سرطانات الدرق أعظمية بعد مرور 15-29 سنة من التشعيع، ثم تتناقص. ولكنها تبقى مرتفعة بشكل هام بعد 40 سنة أو أكثر من التشعيع.
- في غياب التشعيع، تزداد نسبة حدوث سرطانات الدرق مع العمر، ولكن بنسبة أقل من السرطانات الحادثة في مواقع أخرى.

11-5 عوامل الخطورة المرتبطة بالتشعيع

11-5-1 الجرعة الممتصة من الدرق

- في أغلب الدراسات المتعلقة بتأثيرات التشعيع الخارجي، أثبتت زيادة خطر حدوث ورم الدرق من أجل جرعة ممتصة من الدرق تزيد على 500 GY.
- في دراسة أجريت على الأطفال من أجل سعفة جلدة الرأس، حدثت زيادة هامة، في خطر حدوث سرطان الدرق من أجل جرعة وسطية أقل من 100 mGY. وأكد ذلك بالتحليل الجمعي للدراسات السبعة.
- بالتالي فإن الدرق هو العضو الوحيد الذي توجد من أجله معطيات تثبت أن جرعات ضعيفة من الأشعة بمقدار 100 mGY تحرض زيادة في خطر حدوث السرطان.
- أظهرت الدراسات وجود علاقة خطية جرعة – تأثير، ولم تأت بأي عنصر يشير إلى وجود علاقة من أجل جرعة معطاة للدرق تتراوح بين 100 mGY و10 GY.
- من أجل جرعات أكبر، تختفي هذه العلاقة الخطية حيث يبقى الخطر مرتفعاً، ولكنه أقل أهمية من الخطر المتوقع في جرعات أقل. وهذا يدفعنا إلى الاستنتاج أن حوادث الموت الخلوي تلعب دوراً هاماً.

- يجب أن نلاحظ أن خطر سرطان الدرق لم يزدد لدى الأشخاص الذين خضعوا لفحوص شعاعية، للصدر مثلاً، حتى في الطفولة، حيث تتلقى المناطق المستقصاة شعاعياً جرعات ضعيفة، من رتبة 10 mGY.

11-5-2 معدل الجرعة

- يجرى التشعيع الخارجي المستخدم من أجل معالجة الإصابات الحميدة، أو الخبيثة مع معدل جرعة عالٍ معادل أو أكبر من 1 GY/mn.
- يعتقد أن معدلات الجرعة الأقل التي تسمح بوسم الآفات المحّرضة في DNA، أنها مسرطنة بشكل أقل.
- يصل التشعيع الطبيعي في الحياة، في بعض مناطق الصين حيث التعرض فيها مرتفع، جرعة من رتبة 140 mGY إلى الدرق، في حين أن هذه الجرعة في مكان آخر من رتبة 50 GY.
- لم تبين دراسة أجريت على نساء صينيات عاشوا في هاتين المنطقتين زيادة في خطر ورم الدرق في المناطق التي تعرضوا فيها لـــ150mGY عن المناطق ذات 50 mGY.
- استخدم اليود 131 منذ عدة سنوات، لدى المرضى المصابين بآفات حميدة في الدرقة.
- لدى البالغ، لا توجد زيادة هامة في نسبة حدوث الأورام الدرقية، سواء استخدم اليود لهدف تشخيصي أو علاجي.
- بالنسبة للجرعات التشخيصية من اليود 131، التي تعطي للدرق جرعة تقدر بعدة مئات من mGY، نسب أمر عدم تحريضها لزيادة في خطر ورم الدرق إلى المعدلات الضعيفة من جرعة اليود، ولكن أغلب الأشخاص دُرسوا في عمر البلوغ، وبالتالي من الصعب تأكيد هذين العاملين، المعدلات الضعيفة للجرعة والعمر عند التعرض لليود 131.
- تحدث الجرعات العلاجية لليود 131 التي تعطي إلى الدرق جرعة عدة مئات من Grays ظواهر موت خلوي و لا نستطيع معها استنتاج تأثيرات الجرعات الأضعف من اليود 131.
- لا تبين المعطيات وجود أي تأثير مسرطن لليود 131 لدى البالغ. وهذا لا يسمح بالخلوص لأي نتيجة لدى الأطفال بسبب العدد الضئيل من الأطفال المتعرضين لليود 131.
- المعطيات المتعلقة بالأطفال الآتية من الدراسات التي أجريت بعد حوادث تلوث الجو التي تتضمن نظائر يود فعالة إشعاعياً.

- بعد حادثة جزر المارشال، زاد خطر ورم الدرق بشكل هام لدى الأشخاص المشععين في عمر شاب، حوالي 80% من الجرعة أعطيت إلى الدرق من قبل نظير يود ذي فترة قصيرة و إن معدل جرعة هذه النظائر هو مقدار وسط بين معدل جرعة اليود 131 و معدل المعالجة الشعاعية الخارجية.
- منذ عام 1990، لوحظ حدوث زيادة هامة في نسبة حدوث سرطان الدرق لدى الأطفال ذوي الأعمار الأقل من 15 سنة والذين يعيشون في المناطق الأكثر تلوثاً في بيلاروسيا وأوكرانيا حين انفجار تشير نوبل؛ اليود 131 هو المسؤول عن ذلك، ولكن من غير المستبعد وجود تأثير لعوامل أخرى.
- بالنتيجة فقد حرض التلوث باليود الفعال شعاعياً زيادة في نسبة حدوث سرطانات الدرق بعد هذين الانفجارين.
- يسمح معياران بتفسير الاختلافات الملاحظة مع متابعة المرضى المعرضين لليود 131 في المستشفيات: التلوث بنظائر اليود لفترة قصيرة، العمر الصغير حين التعرض.

11-5-3 تجزئة التشعيع

- أثناء المعالجة الإشعاعية، تسمح زيادة عدد جلسات التشعيع من أجل إعطاء الجرعة الإجمالية بالتعرف على آفات DNA المحرضة، وكذلك إنقاص التأثير المولد للورم.
- في التحليل المشترك للدراسات السبعة، ترافقت تجزئة التشعيع مع نقصان الخطورة لكل gray بمقدار حوالي 30% مقارنة بالتشعيعات المنجزة في جلسة واحدة.
- يخضع أطباء الأشعة لتعرض كلي مرتفع نسبياً للأشعة، ولكنه مجزأ وممتد على مدى سنوات من نشاطهم المهني. تبين هذه الدراسات أنه على الرغم من تجزئة الجرعة تبقى خطورة سرطان الدرق مرتفعة لديهم.

11-6 عوامل الخطورة المرتبطة بالشخص

11-6-1 العمر عند التشعيع

- بين التحليل المشترك لسبع دراسات ومتابعة المشععين اليابانيين، كما بينا سابقاً، الدور المحدد للعمر أثناء التشعيع.

- بشكل أدق، بين التحليل المشترك، لدى الأطفال، أن خطر ظهور ورم درقي بعد التشعيع، من أجل الأطفال الصغار جداً حتى عمر 4 سنوات، أعلى بمرتين من الخطر الملاحظ لدى الأطفال الذين عمرهم بين 5-9 سنوات، وأعلى بـــ 5 مرات من الخطر الملاحظ لدى الذين يتراوح عمرهم بين 10-14 سنة.
- لدى الأشخاص اليابانيين المشععين أثناء الانفجار الذري، يتجلى نقصان خطر سرطان الدرق مع العمر بالقيم التالية: تعادل زيادة الخطر على التوالي 9.5 - 3 - 0.3 - 0.2. بالنسبة للفئات العمرية الأربعة، من الولادة حتى عمر 9 سنوات، 10-19 سنة، 20-39 سنة، واعتباراً من 40 سنة فأكثر.
- تبين الدراسة أن زيادة الخطر ليست هامة عندما يحدث التعرض بعد عمر 15 سنة. وبالتالي فإن العمر عامل رئيسي لحساسية الدرق للتأثير المسرطن للإشعاع.

11-6-2 الجنس

- لدى السكان العاديين، سرطان الدرق أكثر شيوعاً لدى النساء بمقدار 2.5 مرة مما لدى الرجال. كما أن خطر تطور ورم درقي بعد التشعيع العنقي في الطفولة هو لدى النساء ضعف الرجال.
- تتدخل عوامل زيادة الخطر الناتج عن التشعيع بنفس النسب لدى المرأة والرجل حيث يجب أن نلاحظ أن لسرطانات الدرق الحادثة بعد تشير نوبل نسبة حدوث متقاربة لدى الصبية والفتيات.

11-6-3 الاستعداد الشخصي

- يقترح العديد من المعطيات الوبائية وجود استعداد شخصي:

1. في الدراسة التي أجريت على عدد كبير من الأطفال المعالجين بالإشعاع من أجل سعفة جلدة الرأس، لوحظ أن الخطورة لدى الأشخاص المولودين في إسرائيل أعلى بـــ 3 مرات من الأشخاص المولودين في آسيا أو أفريقيا الشمالية.
2. في دراسة شيكاغو، لوحظ أن الأشخاص الذين طوروا ورماً أولياً بعد التشعيع الخارجي في الطفولة لديهم خطر تطوير ورم ثانٍ أكبر من الأشخاص الذين لم يطور الورم الأول.

عند إجراء التشعيع لدى شخصين ذوي قربى، فإن حدوث ورم الدرق لدى هذين الشخصين. أكثر شيوعاً مما تتوقعه الأخطار المحسوبة لدى السكان العاديين.

3. في دراسة معهد Gustave-Roussy، لدى الأطفال المشععين من أجل الورم المصوري العصبي Neuroblastome خطر تطور ورم درقي أعلى بـــ 6.4 مرة من الأشخاص المشععين بسبب ورم أولي. وبالتالي فإن الأشخاص الذين طوروا ورماً أولياً لديهم استعداد مسبق لظهور ورم درقي بعد التشعيع.

11-6-4 المشاركة بين الأورام

- إن اشتراك وجود ورم محرض بالإشعاع وورم في مواقع عنقية أخرى شائع مثل: ورم عصبي حميد كالورم العصبي الفموي السمعي، أورام الغدد واللعابية، وبشكل خاص أورام الغدة النكفية (ربعها أورام خبيثة)، وأورام نظيرة الدرقية الحميدة.
- يجب الملاحظة أن ثلث الغدومات نظيرة الدرقية الحادثة بعد التشعيع مترافقة مع سرطان درق. كما وصفت زيادة في نسبة حدوث أورام العنق وسرطان الثدي لدى الأشخاص المشععين من أجل سعفة جلدة الرأس أو تضخم التيموس.
- يبدو أن بعض الأشخاص حساسون بشكل خاص لتأثيرات الإشعاع المولدة للورم، ويؤكد ذلك ظهور أورام متعددة لديهم بعد التشعيع.

11-6-5 المعالجة الكيميائية

- لا تزيد العوامل المقلونة خطر سرطان الدرق بعد التشعيع. ولا يبدو أن الداكتينومايسين Dactinomycine يقلل هذا الخطر.

11-7 العناية بالأشخاص المشععين على العنق

11-7-1 الاستقصاء البدئي

- نجد أنفسنا بشكل عام أمام إحدى الحالتين التاليتين:

1. قـــد يكـــون لدى المريض سوابق تشعيع معروفة خارجية تدعو للبحث عن إمراضية درقية.

2. أو على العكس، يستشير المريض الطبيب من أجل مشكلة درقية تقود إلى البحث عن سوابق تشعيع.

- في الحالة الأخيرة، يتحقق الاستقصاء البدئي بأن الشخص تلقى بالفعل تشعيعات مؤينة، وأن الأمر على سبيل المثال يتعلق بأشعة UV (المستخدمة من أجل إصابات مختلفة، كالعد).
- في حالة السوابق المعروفة للتشعيع الخارجي، يتم التعرف على القصة الكاملة للتشعيع، من أجل تحديد عوامل الخطورة لحدوث عقدة درقية. كما يبحث عن السوابق العائلية للإمراضية الدرقية والسوابق الشخصية لورم الرأس أو العنق أو نظائر الدرق.
- الفحص السريري للمقر الدرقي، والفضاءات العقدية العنقية، والغدد اللعابية هو فحص منهجي.
- الإيكوغرافي العنقي فحص بسيط، لا يشعع الشخص، يمكن إعادته، ويسمح باكتشاف الشذوذات التي لا يمكن الوصول إليها بالجس. للتصوير الومضاني للدرقية أهمية ضئيلة في اكتشاف العقد تحت السريرية.
- تبحث المعايرات المخبرية عن فرط نشاط جارات الدرق أو قصور الدرق، وتتضمن معايرة التيروغلوبيولين.
- قبل استخدام الإيكوغرافي الدرقي في الروتين العملي، كان ثابتاً أنه عندما تكون قيمة التيروغلوبولين Tg مرتفعة لدى الأشخاص ذوي الاستقصاء السريري والتصوير الومضاني الطبيعين، يزداد خطر تطوير عقدة درقية سريرية بعد 3-5 سنوات بمقدار عامل 2.5.
- كما أن زيادة قيمة التيروغلوبولين Tg خلال مراقبة مريض كانت لديه حتى ذلك الحين تلك القيمة طبيعية يجب أن تدعو للبحث عن ظهور عقدة.
- حالياً، يسمح إيكوغرافي الدرق باكتشاف العقد تحت السريرية لدى أغلب الأشخاص الذين لديهم قيمة التيروغلوبولين Tg مرتفعة، إن معايرة التيروغلوبولين Tg لدى هؤلاء المرضى ليست أمراً لا بد منه.

11-7-2 التصرف الواجب اتباعه

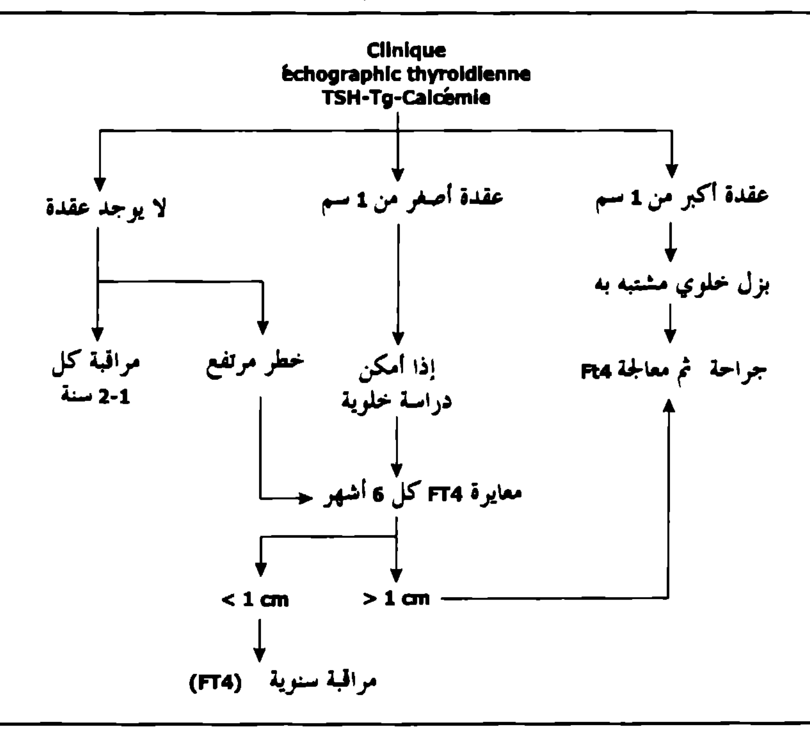
- يقدم الشكل 11-1 التصرف الواجب اتباعه بشكل تخطيطي. تظهر 4 حالات بعد التشعيع:

1. في غياب الشذوذ السريري أو الإيكوغرافي أو المخبري، تجرى المراقبة بفاصل سنة إلى سنتين، بحسب عوامل الخطورة، و تدخل المعالجة بالتيروكسين في حالة الخطورة المرتفعة لحدوث عقدة درقية بسبب العمر الصغير حين التشعيع، أو جرعات التشعيع المرتفعة أو ارتفاع قيمة التيروغلوبولين Tg، أو سوابق ورم الرأس والعنق، أو السوابق العائلية للورم.
2. إن حالة قصور الدرق تستدعي المعالجة بالتيروكسين. في الحقيقة، إن أغلب الأشخاص الحاملين لعقدة درقية بعد التشعيع الخارجي بجرعات ضعيفة هم صحيحو الدرق؛ بالمقابل فإن قصور الدرق شائع بعد التشعيع بجرعات عالية ويرتبط بالموت الخلوي.
3. يدعو وجود عقدة قطرها أكبر من 1 سم لإجراء البزل الخلوي، يبحث الإيكوغرافي عن شذوذات تحت السريرية في الفص المقابل؛ تدعو المظاهر الخلوية المشكوك بها أو الخبيثة لإجراء الجراحة مع فحص نسيجي مرافق.
   - عند تأكيد تشخيص السرطان، يجرى استئصال كامل للدرق مع استئصال عقدي.
   - عند عدم تأكيد تشخيص السرطان، يفضل إجراء استئصال درق تحت كلي (تاركين 2-3 غ من النسيج الدرقي في مكانه) وحتى الكلي، لأن خطر النكس في الجانب المقابل مرتفع.
   - في جميع الحالات، توصف معالجة بعد جراحية بالتيروكسين، حتى بعد استئصال الفص بسبب الخطر المرتفع للنكس في الجانب المقابل، حتى في غياب الشذوذات الإيكوغرافية.
4. يقود اكتشاف عقدة درقية صلبة أصغر من 1 سم خلال الإيكوغرافي للمعالجة بالليفوتيروكسين، مع مراقبة إيكوغرافية سنوية. يستطيع البزل الخلوي أحياناً أن يوجه التصرف العلاجي. يجب أن تقود الزيادة في حجم العقدة إلى إعادة تقويم كاملة.

11-7-3 إنذار الأورام المحرضة بالأشعة

- إن التطور الطبيعي لسرطانات الدرق الحادثة بعد التشعيع مشابه لتطور السرطانات الحادثة لدى الأشخاص غير المشععين.

الصورة 1-11 : الاستقصاء الدرقي للشخص المتعرض للتشعيع



* عوامل الخطر للغدة الدرقية:

- العمر الشاب عند التشعيع
- الجرعة المرتفعة للتشعيع
- السوابق العائلية لأورام حادثة بعد التشعيع
- ارتفاع معدل التيروغلوبولين

- إن نسبة الحدوث العالية لتعدد المركزية وثنائية الجانب في السرطان هي مبرر لإجراء استئصال الدرق الكامل.
- يجب ملاحظة أن سرطانات الأطفال الملوثين في حادثة تشير نوبل تظهر عدوانية بشكل خاص، وهذا يمكن أن يكون مرتبطاً بالعمر الصغير.
- يجب معالجة جميع هذه السرطانات ومتابعتها بنفس البروتوكولات المثبتة في السرطانات عفوية الظهور.

- حتى في حالة العقدة السليمة، إن خطر حدوث العقد الدرقية في الفص المقابل بعد الجراحة مرتفع (4-19%). وهذه الخطورة هي لدى النساء أعلى منها لدى الرجال وتتناقص عندما تكون كمية النسيج الدرقي المتروك في المكان قليلة، وذلك دليل لمصلحة استئصال الدرق تحت الكلي.
- تنقص المعالجة بالتيروكسين خطر النكس الحميد. ويجب وصفها منهجياً بعد الجراحة طيلة الحياة. إن هدفها هو الحصول على قيمة TSH في الحدود الدنيا الطبيعية. إن حدوث عقدة درقية لدى مريض خاضع للجراحة سابقاً وعولج بالتيروكسين يستدعي اعتباره مرشحاً للاستئصال الجراحي.

11-8 خاتمة

- نشدد أن الدرق هي أحد الأعضاء الأكثر حساسية للتأثير المسرطن للإشعاعات.
- إن صغر السن عامل رئيسي للحساسية الشعاعية، حيث إن خطر سرطان الدرق ليس هاماً من أجل عمر يزيد على 15 سنة حين الإشعاع.
- يجب مراقبة الأشخاص الذين خضعوا لإشعاع في الطفولة مدى الحياة، بسبب الكمون الطويل لهذه الأورام.
- في حالة اكتشاف سرطان درق، يجب تطبيق نفس المعالجة والمراقبة المطبقة من أجل سرطانات الدرق عفوية الظهور.

التأثيرات المسرطنة والمورثية (الجينية) لليود 131

12-1 مدخل

- استخدم اليود، في الطب، من أجل استقصاء الدرق بالتصوير الومضاني، قبل إدخال التكنيسيوم 99m، ويشكل حالياً أحد الوسائل الرئيسية لمعالجة فرط الدرق والسرطانات الدرقية المتمايزة. إن جرعات اليود 131 المعطاة من أجل الاستطبابات الثلاثة مختلفة جداً:

  1. بضعة ميغا بيكريلات (MBq) من أجل التشخيص.
  2. من رتبة عدة مئات من الميغا بيكريلات من أجل معالجة فرط الدرق.
  3. عدة آلاف من MBq من أجل معالجة سرطانات الدرق.

- يتركز اليود 131 في النسيج الدرقي ويتركز بشكل ضئيل جداً في النسج الأخرى ويرتبط الجزء المثبت من اليود في الدرق بعد 24 ساعة من إعطاء اليود بالوارد الغذائي السابق من اليود الطبيعي.

- تتناسب جرعة التشعيع المعطاة إلى الدرق مع الفعالية المثبتة. بالمقابل، لا تعتمد الجرعات في الأعضاء الأخرى، وهي أضعف بـ 1000-10000 مرة، على تثبيت اليود.

- درست التأثيرات المسرطنة لليود 131 على الدرق والأعضاء الأخرى تبعاً لمستويات الفعالية الثلاثة المشار إليها سابقاً.

الجدول 12-1 : الجرعة المستلمة (cGY) بعد إعطاء 1 ميلي كوري من اليود 131I

	التثبيت الدرقي (24 ساعة)		
	5 %	15 %	25 %
الدرق	260	800	1 300
المعدة	1.7	1.6	1.4
المبيضين	0.14	0.14	0.14
الخصيتين	0.084	0.085	0.088
النخاع الشوكي	0.14	0.20	0.26
الكبد	0.20	0.35	0.48
كامل الجسد	0.24	0.47	0.75

- هناك عامل هام يجب أخذه بالحسبان في تفسير المعطيات، وهو عمر الشخص حين التعرض:
- إن خطر سرطان الدرق بعد التشعيع الخارجي ليس هاماً من أجل عمر يزيد على 15 سنة. يتعلق هذا الخطر بشكل أساسي بالأطفال؛ يرتفع هذا الخطر إن كان العمر أصغر.

12-2 التأثيرات المسرطنة لليود 131

12-2-1 الجرعات التشخيصية لليود 131

- من أجل هذا المستوى من الجرعات (بضعة MBq، أو بضعة عشرات من Ci)، أجريت الدراسات الأكثر اكتمالاً في السويد: سمحت مقاطعة السجل الوطني للصحة مع سجلات المشافي التي سجل عليها إعطاء اليود 131 بدراسة مصير الأشخاص المعرضين لليود 131. وبالتالي فقد سمحت مقارنة نسبة حدوث سرطانات الدرق والسرطانات الأخرى لدى الأشخاص المعرضين مع السجلات السويدية لنسبة حدوث السرطان بتقويم الأخطار.

12-2-1-1 سرطانات الدرق

- في الدراسة السويدية التي أجريت على 34104 مريض توبعوا وسطياً لمدة 24 سنة بعد استقصاء الدرق باليود 131، لم يكن عامل مضاعفة الخطر، أو الخطر النسبي، هاماً.

- لم تلاحظ زيادة في سرطانات الدرق إلا لدى الأشخاص الذين وصف لديهم استقصاء اليود بسبب الشك بسرطان الدرق، والذين لم يتم التعرف لديهم على السرطان إلا بالمتابعة.
- لا ترتبط الخطورة لا بجرعة الدرق، ولا بفترة المتابعة بعد التعرض لليود 131، ولا بالعمر حين الاستقصاء، وهذا لا يشير إلى تأثير مسرطن لليود 131.
- لا توجد زيادة هامة في الخطر لدى 2480 مريض من هذه المجموعة، الذين كان عمرهم أقل من 20 سنة حين الاستقصاء باليود 131 (انظر الجدول 2-12).
- لدى هؤلاء الأشخاص، كانت الجرعة الوسطية في الدرق 1.5 GY، ومعادلة للجرعة التي لوحظ من أجلها خطر هام بعد التشعيع الخارجي لدى الطفل.
- يتعلق ذلك بشكل أساسي بمراهقين وليس بأطفال صغار، القليل جداً منهم عمره أقل من 15 سنة.
- كما لوحظ عدم حدوث زيادة في خطر سرطان الدرق بعد التعرض لجرعات تشخيصية من اليود 131 في دراسات أخرى.

12-2-1-2 الأورام الأخرى واللوكيميات (ابيضاض الدم)

- في نفس الدراسة، لم يثبت وجود زيادة في الخطر العام للسرطان والوفاة بالسرطان. بينت الدراسة، موقعاً بموقع، وجود زيادة ضعيفة وغير هامة في خطر أورام الجهاز العصبي المركزي (RR = 1.19)، والأورام الغدية الصماوية اللادرقية (RR = 1.30). تنسب هذه الزيادة غير الكبيرة إلى وجود أمراض درقية مرافقة وليس بسبب تأثيرات اليود 131.

12-2-1-3 خاتمة

- لا تحرض الجرعات التشخيصية من اليود 131 التي تعطى جرعات تشعيع من رتبة 500 m GY إلى الدرق وأقل من 10 m GY إلى النسج الأخرى (بما فيها نقي العظام) زيادة هامة في خطر سرطان الدرق أو سرطان الأعضاء الأخرى.
- يمكن أن يرتبط غياب التأثير هذا بطبيعة التشعيع باليود 131، وبشكل خاص بالمعدل الضعيف للجرعة، وبحقيقة أن أغلب الأشخاص المدروسين تعرضوا لليود 131 بعد عمر البلوغ.

الجدول 2-12 : خطر الإصابة بسرطان الدرق والأعضاء الأخرى بعد التعرض لجرعات علاجية أو تشخيصية من اليود المشع 131I من أجل إصابات سليمة

المراجع	عدد الأشخاص المتعرضين	F* (%)	العمر الوسطي	الفعالية أو مقدار الجرعة (ميلي كوري)	عدد سنوات المتابعة	سرطانات الدرق		السرطانات الأخرى
						O/E**	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
HALL, HOLM (15, 21)	3 4104	80	43	1.9 (52 x 10^{-3})	24	67/49.7	1.35 (1.05-1.71)	1.01 (0.98-1.04)
DOBYNS	2 2174	-	47	3.9 x 10^2 (10.6)	8	19/?	3.8 (0.7-11.0)	-
HOLM (22)	10 552	82	57	5.06 x 10^2 (13.06)	15	18/14.6	1.29 (0.76-2.03)	1.06 (1.01-1.11)
HOFFMAN (20)	1 005	100	57	3.9 x 10^2 (10.6)	15	3/0.8	9.1 (1.2-69.8)	1.0 (0.7-1.11)
GOLDMAN (12)	1 762	100	49	?	17.2	-	-	0.9 (0.7-1.1)

* F: سيدات (%).

** O/E: عدد سرطانات الدرق الملاحظة / عدد السرطانات المنتظرة بعد تسجيل السرطانات

- يتناقص خطر سرطان الدرق بعد التشعيع بمعدل قوي كلما زاد عمر المريض حين التعرض (انظر الفصل 11).
- لم تسمح هذه الدراسات باستبعاد التأثير المسرطن لليود 131 على الدرق عندما يحدث التعرض في الطفولة.
- لا تتعارض هذه المعطيات مع التأثيرات الدرقية لتلوث الجو باليود الفعال شعاعياً.

12-2-2 الجرعات العلاجية لليود 131 من أجل الإصابات الحميدة

- إن مستوى الجرعات المعطاة لمعالجة فرط الدرق من رتبة عدة مئات من MBq، أو 10 m GY.
- كما درست تأثيرات هذه المعالجات في السويد، وفي بلدان أخرى أيضاً وبشكل خاص الولايات المتحدة.

12-2-2-1 أورام الدرق

- في المجموعة السويدية المؤلفة من 10552 مريض توبعوا لمدة 15 سنة وسطياً بعد معالجة باليود 131 من أجل فرط نشاط الدرق، لوحظت زيادة غير كبيرة في خطر سرطان الدرق.

(RR = 1.29, IC 95% : 0.76-2.03)

- تضمنت الدراسة المقارنة الأمريكية 34684 مريض يعالجون بسبب فرط نشاط الدرق، منهم 21714 باليود 131، والآخرون بالجراحة أو مضادات الدرق الصنعية.
- شُخص 19 سرطاناً و44 غدوماً درقياً بعد سنة أو أكثر من المعالجة باليود 131، في حين حدثت 8 سرطانات و26 غدوماً لدى المرضى المعالجين بالجراحة أو مضادات الدرق الصنعية.
- لم توجد زيادة في نسبة حدوث سرطانات الدرق مع الوقت، ولا علاقة جرعة – تأثير. ولكن كمون أغلب سرطانات الدرق بعد التشعيع كان طويلاً، و كانت فترة المتابعة الوسطية ثماني سنوات، وتلك فترة قصيرة نسبياً.

الجدول 3-12 : الإصابة بسرطان الدرق بعد التعرض للتشعيع باليود 131I قبل عمر 20 سنة

المراجع	عدد الأشخاص	العمر الوسطي (السنوات)	جرعة تعرض الدرق	المتابعة		CANCERS (n)	EXCÈS DE RR(Gy)	EXCÈS CANCERS 10^{-4} PYG
				الطريقة	المدة (السنوات)			
HOLM (15, 21)	2 408	0-20	150	Registre تسجيل	24	3	0.25	0.15
HAMILTON (16)	3 503	0-20	80	Courrier رسائل	27	4	0.10	0.05
KERBER (26)	2 473	0-9	17	Examen فحص	32	8	7.9	3.3

- في تحت المجموعة التي توبعت لفترة أطول، لمدة 15 سنة وسطياً، لوحظ من بين 1005 امرأة يشكلن هذه المجموعة 3 سرطانات درق، في حين كان ينتظر فيه 0.8، وهذا ما يشكل زيادة أكيدة.
- لم تكشف متابعة الأشخاص المعالجين في الطفولة باليود 131 عن زيادة كبيرة في نسبة حدوث أورام الدرق.
- لكن بما أن المرضى المعالجين في الطفولة كانوا قليلي العدد (عدة مئات فقط) ونسبة حدوث سرطان الدرق ضعيفة لدى الأطفال، فإن هذه المعطيات لا تسمح باستبعاد التأثير المسرطن لليود 131 في هذا العمر.

12-2-2-2 الأورام الأخرى

- لم تثبت أي دراسة زيادة في نسبة الحدوث العامة للسرطانات بعد التعرض لليود 131.
- بينت دراسة خطوة بخطوة زيادة في خطورة السرطان في مستوى الأعضاء التي شوهدت فيها تراكيز مرتفعة من اليود 131 (RR = 1.8). ولكن هذه الزيادة ليست إلا في عدد ضئيل من الحالات.
- اعتباراً من عمر سنوات، شوهدت زيادة في خطر سرطان المعدة (RR = 1.33, IC 95% = 1.01 - 1.71)، والكلية (RR = 1.51)، والدماغ (RR = 1.63).
- خطر سرطان المعدة هو الوحيد الذي يزداد مع الزمن ومع الجرعة المعطاة، وهذا يوحي أنه مرتبط بالمعالجة باليود 131.

12-2-2-3 اللوكيميات (ابيضاضات الدم)

- في الدراسة المقارنة الأمريكية، كانت نسبة حدوث اللوكيميات (ابيضاضات الدم) أعلى بـ 50% لدى المرضى المعالجين من أجل فرط نشاط الدرق مقارنة بالسكان العاديين، ولكن لدى هؤلاء المرضى كانت هذه النسبة متماثلة بعد المعالجة باليود 131 لوحده وبعد المعالجة بالجراحة لوحدها ظهر الخطر لدى الرجل أكبر منه لدى المرأة (في جميع أنماط المعالجة) ولدى المرضى الذين يعالجون بعدة طرق علاجية.
- تقترح هذه المعطيات أن زيادة خطورة الابيضاضات الدموية ترتبط بالداء الدرقي وشدته. لم تلاحظ أي حالة ابيضاض دم لدى المرضى المعالجين في الطفولة.

- في الدراسات الأخرى، لم تلاحظ زيادة خطورة الابيضاضات الدموية بعد المعالجة باليود 131 من أجل فرط نشاط الدرق.

12-2-2-4 خاتمة

- تعطى الجرعات العلاجية من اليود 131 (من أجل معالجة فرط نشاط الدرق) إلى الدرق جرعات معادلة أو تزيد على 100 GY.
- لم يثبت حدوث أي زيادة في خطورة سرطان الدرق لسببين رئيسيين على الأقل:
  1. أهمية الجرعات المعطاة إلى الدرق التي تؤدي إلى ظاهرة الموت الخلوي.
  2. أغلب المرضى تعرضوا في عمر بعد البلوغ.

لا يمكن استبعاد هذه الخطورة لدى الأطفال. بما أن الجرعة المعطاة إلى الأعضاء الأخرى تصل لعدة عشرات من m GY، لم تثبت خطورة حدوث ورم بعد تعريضها لليود 131.

12-2-3 الفعاليات العلاجية من اليود 131 المستخدمة من أجل سرطان الدرق

- إن مستويات جرعات اليود 131 المعطاة من أجل معالجة سرطان الدرق أعلى بوضوح من الحالات السابقة: من رتبة عدة آلاف من MBq، أو بشكل عام 100-150 m Ci بما أنه يتم تدمير الدرق بواسطة المعالجة، فقد درست فقط التأثيرات على الأعضاء الأخرى.
- يجب ملاحظة أن هذه المعالجات تكرر لدى بعض المرضى، وهذا يسلم جرعات تراكمية هامة إلى النسج اللادرقية.
- أجريت 3 دراسات رئيسة في السويد وإيطاليا وفرنسا لدى المرضى الذين يعالجون باليود 131 بسبب سرطان الدرق، تضاف إليها دراسة إنكليزية على عدد أقل من المرضى.

12-2-3-1 السرطانات اللادرقية

- في الدراسة السويدية، لدى الأشخاص المعالجين باليود 131، توجد زيادة هامة في خطر حدوث السرطان الثانوي بالمقارنة مع السجل السويدي (RR: 1.43, IC 95%: 1.17-1.75).

الجدول 12-4 : خطر الإصابة بالسرطان بعد التعرض للتشعيع باليود 131I من أجل سرطان الدرق

	الدراسات السويدية (14)	الدراسات الإيطالية (6)	الدراسات الفرنسية (3)
عدد المرضى	1955	931	1 771
– الذكور	25 %	25 %	21 %
– العمر عند التشخيص	48	42	40
المعالجة			
– المعالجة الشعاعية الخارجية	54 %	6 %	0 %
– العلاج باليود المشع 131	834 (43 %)	730 (78 %)	755 (43 %)
– الجرعة الوسطية	4.8 (0.48-50.3)	4.6 (1.9-44.4)	6 (3.8-41.9)
– المتابعة الوسطية (السنوات)	16	8	10
– اللوكيميا	8	0	0
– السرطانات الثانوية	213	31	80

- يجب ملاحظة أن نصف المرضى المعالجين باليود 131 عولجوا أيضاً بالمعالجة الشعاعية الخارجية. هذا الخطر لدى النساء أكبر منه لدى الرجال. وهو يتعلق بالأعضاء الأكثر تشعيعاً (RR: 2.69).
- بينت دراسة الخطوة بخطوة زيادة في الأورام اللعابية والكظرية والكلوية والمعدية والأعضاء التناسلية الأنثوية.
- لم يزدد خطر السرطان بعد إعطاء جرعة واحدة استئصالية (وسطياً: 1528 MBq، أو 41.3 m Ci)، ولكنه يزداد من أجل جرعات تراكمية أكبر.
- في الدراسة الإيطالية، كان خطر السرطان الثانوي لدى المرضى الذين يعالجون باليود 131 هو 1.19 (IC 95% = 0.75-1.77). و بينت دراسة الخطوة بخطوة، زيادة في أورام الغدد اللعابية وزيادة غير هامة في سرطانات الكلية والميلانومات.
- في الدراسة الفرنسية. استبعد المرضى الذين كانوا يعالجون بالمعالجة الشعاعية الخارجية حيث بينت الدراسة زيادة في خطر السرطان القولوني الشرجي، ربما يكون ذلك ناتجاً عن حالة قصور الدرق أثناء المعالجة التي تنقص الحركية القولونية.

- يبرر تراكم اليود 131 في اللمعة القولونية إعطاء الملينات. بعد استبعاد السرطانات القولونية – الشرجية، كانت زيادة الخطورة بمقدار 0.2 من أجل جرعات تراكمية 15 GBq (أو 400 m Ci)، وتلك ليست زيادة كبيرة.
- تضمنت دراسة إنكليزية 258 مريض يعالجون باليود 131 بسبب سرطان الدرق، وتوبعوا لفترة 11 سنة وسطياً.
- مقارنة بالسجل الإنكليزي، توجد زيادة كبيرة في نسبة الحدوث العامة للسرطانات والإبيضاضات (20 مشاهدة، مقابل 13 منتظرة)، دون أن تكون مسؤولة عن زيادة نسبة الوفاة. و بينت الدراسة زيادة كبيرة في خطر سرطان الأوعية (3 مشاهدة، 0.46 متوقعة) وزيادة أقل أهمية في سرطان الثدي (6 مشاهدة مقابل 2.5 متوقعة).

12-2-3-2 *التثبيط اللبي (النخاعي) والابيضاضات الدموية (اللوكيميات)*

- **يلاحظ التثبيط اللبي بشكل أساسي لدى المرضى المعالجين بجرعات تراكمية عالية من اليود 131 من أجل النقائل العظمية المتعددة لسرطان الدرق. يتعزز هذا التثبيط عند مشاركة معالجات شعاعية خارجية.**
- إن ابيضاضات الدم الحادة لدى المرضى الذين يعالجون بسبب سرطان الدرق باليود 131 نادرة. وهي تحدث بشكل أساسي لدى المرضى الذين يعالجون من أجل النقائل العظمية المتعددة بجرعات تراكمية عالية من اليود 131 (أعلى من 18.5 MBq أو 500 m Ci) ومشتركة غالباً مع المعالجة الإشعاعية الخارجية.
- في الدراسة الفرنسية والإيطالية، لم تلاحظ أي حالة ابيضاض دموي لدى المرضى الذين يعالجون باليود 131، والذين لم يتلقوا أي تشعيع خارجي.
- في الدراسة السويدية، بلغ عن خطر حدوث ابيضاض دموي، بمعدل غير هام، حوالي 2، ولكن كان قد عولج 54% من المرضى بالمعالجة الإشعاعية الخارجية.
- في معهد غوستاف روسو الفرنسي Gustave-Roussy، لوحظت 3 حالات ابيضاض دموي من بين 549 مريض يعالجون بسبب سرطان الدرق باليود 131 والمعالجة الإشعاعية الخارجية. وبالتالي لا بد من إجراء تحاليل إضافية من أجل التعرف على الدور المتلاحق للمعالجة الإشعاعية الخارجية مع المعالجة باليود 131.

12-2-3-3 خاتمة

- في جميع هذه الدراسات، الزيادة العامة في السرطانات ضعيفة، ويبدو أنها مقتصرة على المرضى الذين تلقوا الجرعات التراكمية الكبيرة. و لم تلاحظ زيادة في حدوث الابيضاضات (اللوكيميا) إلا لدى المرضى الذين يعالجون بجرعات تراكمية هامة من اليود 131 أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية الخارجية باليود 131 عندما يتوقع الحصول على فائدة.
- إن تقييم جرعة التشعيع المعطاة إلى كل عضو من اليود 131 صعب في حالة سرطان الدرق، وإن الجرعات التراكمية لليود 131 المعطى هي الوحيدة التي أخذت بعين الاعتبار في هذه الدراسة.
- لا يمكن استخلاص هذا التقويم من الطرق الرياضية المتوفر لسببين:

1. يمكن أن يعدل التثبيت في مستوى النقائل الجرعة المتلقاة من كل عضو بشكل هام، حيث أنشئت الطرق الرياضية لدى الأشخاص البالغين صحيحي الدرق الذين تعرضوا لفعاليات تشخيصية من اليود 131.
2. إن المرضى الذين يعالجون باليود 131 قاصرو الدرق، مما يقلل بشكل كبير من الإطراح الكلوي لليود 131، ويزيد احتباس اليود 131 من قبل العضوية بمعدل 2-4 ضعف. وبالتالي فإنه يزيد جرعة التشعيع.

- قادت هذه الاعتبارات السابقة إلى تطوير الطرق الأخرى لقياس الجرعة لدى هؤلاء المرضى.
- يقوم قياس الجرعة الحيوي على إحصاء الشذوذات غير الثابتة في النمط الصبغي (ثنائية المركز، القطع، الفتحات) أو الثابتة (الاندخالات، تبدلات التوضع) في مستوى الخلايا اللمفاوية الجائلة.
- بينت هذه التقنية أن الجرعة في نقي العظام والمعطاة بجرعة علاجية تساوي (100 m Ci) 3.7 GB من اليود هي وسطياً 0.5 GY، أي أكبر بضعفين إلى أربعة أضعاف ما هو متوقع باعتماد الطرق الرياضية التي أنشئت للأشخاص صحيحي الدرق والمتعرضين لجرعات تشخيصية.
- يجب وضع طرق رياضية متكيفة مع كل مريض، تصدقها طرق قياس الجرعة الحيوية، من أجل تقييم جرعة التشعيع في كل عضو لدى هؤلاء المرضى. وسيسمح ذلك بالبحث عن الروابط المحتملة بين الجرعة المتلقاة والتأثيرات المشاهدة.

12-3 التأثيرات المورثية (الجينية)

- بما أن إعطاء اليود محظور أثناء الحمل، فقد أجريت الدراسات على المرضى الذين يعالجون باليود 131 قبل حدوث فرط نشاط الدرق أو سرطان الدرق.
- تشير الحسابات النظرية أن الجرعة المعطاة إلى المبايض، بعد إعطاء 37 GBq (1 m Ci) من اليود 131 لدى الأشخاص صحيحي الدرق، هي من رتبة 1.4 m GY (0.0038 m GY/MBq)، وتلك المعطاة للخصى 0.85 m GY (0.023 m GY/MBq). وهذه الجرعات كبيرة بالمقارنة مع الجرعات المعطاة في التصوير الشعاعي الحوضي.
- دُرست الشذوذات القندية الوظيفية المحرضة بالتعرض لليود 131 لدى الرجل والمرأة.
- لدى الرجال المعالجين باليود 131 بسبب سرطان الدرق، حدثت لا نطفية مع ارتفاع قيمة FSH. و يعتمد تثبيط تشكل النطاف على الجرعات التراكمية لليود 131 المعطاة، يمكن أن يكون هذا التثبيط عكوساً بعد المعالجة المتكررة باليود 131. بالمقابل، تبقى قيمة التستوسترون طبيعية بعد المعالجة باليود.
- حدث لدى ثلث النساء انقطاع طمث عابر في السنة الأولى التي تلت معالجة سرطان الدرق باليود 131. و ترافق ذلك بارتفاع القيم الدموية لـــ LH وFSH. وهو أكثر شيوعاً لدى النساء الأكبر سناً.
- إن دراسة الشذوذات الحادثة أثناء الحمل أو في السلالة (الأولاد و الأحفاد) هي وسيلة لتقويم خطورة الشذوذات الجينية المحرضة بواسطة التعرض لليود 131.
- لم يثبت حدوث أي زيادة في اللاخصوبة، أو الاضطرابات الولادية، أو الشذوذات في السلالة من الجيل الأول، في عدة دراسات للمرضى الذين يعالجون باليود 131 بسبب فرط نشاط الدرق أو سرطان الدرق.
- أجريت هذه الدراسات على عدد ضئيل من الحالات حيث لم تجد دراستان حديثتان، تضمنتا على التوالي 73 و65 طفلاً ولدوا من مريضات يعالجن باليود 131 من أجل سرطان الدرق، لم تجدا زيادة هامة في الشذوذات أثناء الحمل أو لدى هؤلاء الأطفال.
- أجريت دراسة فرنسية إيطالية على 846 مريضة تعالج من سرطان الدرق حيث قورن مصير 290 حمل حادث بعد معالجة سرطان الدرق مع 2181 حمل حادث قبل هذه المعالجة.
- بينت هذه الدراسة زيادة في نسبة حدوث الولادات الكاذبة العفوية في حالة إعطاء جرعة علاجية من اليود 131 في السنة التي سبقت بدء الحمل. بالمقابل، لا توجد زيادة هامة في

نسبة الخدج أو نقصان الوزن عند الولادة، أو التشوهات في السلالة، أو الوفاة في السنة الأولى، حتى بعد التعرض لجرعات عالية من اليود 131.

- لم تكتشف أي زيادة في نسبة حدوث الشذوذات الدرقية أو السرطانات في المواقع الأخرى لدى النسل المولود.
- هذا ما يوضح أنه لا يوجد ما يبرر التوصية بعدم الحمل بعد المعالجة باليود 131، ولكن يجب التقيد بفترة سنة على الأقل بين الإعطاء الأخير العلاجي لليود 131 والحمل.
- من جهة أخرى، يجب أن تكون المعالجة بالليفوتيروكسين متوازنة بشكل تام قبل الحمل. وأثناءه، تجرى معايرات TSH كل شهرين لثلاثة أشهر، وهذا ما يقود غالباً إلى زيادة في جرعة FT4.
- عند الالتزام بهذه المحاذير، لم يلاحظ أي تطور في سرطان الدرق في هذه الحمول.
- تتوافق هذه المعطيات مع دراسة أجريت على 70082 حمل لدى الناجين من هيروشيما وناكازاكي، تعرضوا لتشعيع أعلى من 10 mGY، منهم 5638 طفل ولدوا لأبوين تلقوا جرعات أعلى من 100 mGY: لم تكتشف أي زيادة هامة في الشذوذات أثناء الحمل، ولا في السرطانات قبل عمر 20 سنة.
- لم يلاحظ أي شذوذ بيوكيميائي أو خلوي-جيني أو في مدة الحياة لدى الأطفال.
- بُلغ عن معطيات مماثلة لدى أطفال المرضى الذين تلقوا تشعيعاً خارجياً على البطن في الطفولة من أجل السرطان.
- لدى هؤلاء المرضى، لوحظت زيادة في الولادة الكاذبة العفوية، ولكنها نسبت إلى التليف المحرض بالتشعيع الخارجي.
- بينت المعطيات التجريبية لدى الحيوان أن الجرعة التي تضاعف خطر الشذوذات الجينية هي على الأقل 2 GY في حالة التعرض الحاد، وهي جرعة مضاعفة قد تكون أكبر بـــ 2-3 أضعاف التعرض المزمن.
- أشير إلى احتمال الآثار الجينية المرتبطة بحادثة تشيرنوبل، وذلك ما لم يتم إثباته في أي دراسة حيث كانت إحدى أهم نتائج حادثة تشيرنوبل هي الإيقاف الإرادي للحمل في أوروبا الغربية، والمرتبط بالخوف من التأثيرات الجينية.

12-4 خاتمة

- تبين مجموع الدراسات أن الخطر المسرطن لليود 131 ضعيف، ولكن لا يمكن استبعاد تحريض ورم درقي لدى الأطفال. يفضل عدم معالجة فرط نشاط الدرق باليود 131 قبل عمر 15 سنة.
- يتعزز ذلك بتحليل متابعات حادثة تشيرنوبل التي بينت زيادة واضحة جداً في سرطان لدى الأطفال الصغار الأكثر تلوثاً.
- أخيراً، يجب الإشارة إلى أن الدراسات على مصير الحمول بعد المعالجة باليود 131 من أجل سرطان الدرق لم تبين زيادة قابلة للكشف في الخطر المورثي (الجيني).

الباب الخامس

سرطانات الدرق غير المتمايزة

الفصل الثالث عشر

السرطان اللامصنع

13-1 مقدمة

- إن سرطان الدرق اللامصنع هو أحد السرطانات البشرية الأكثر عدوانية. في أغلب الحالات، يمثل المرحلة النهائية لعدم تمايز ورم ذي منشأ جريبي (غدوم أو سرطان).
- تمثل هذه السرطانات، حسب الدراسات، 5-15% من سرطانات الدرق. و هي أكثر شيوعاً في مناطق الدراق المستوطن حيث يوجد عوز يود غذائي؛ وبالتالي تتناقص نسبة الحدوث عند تصحيح العوز اليودي.
- إن التطور السريري الأكثر شيوعاً هو وجود دراق عقدي معروف منذ تاريخ طويل، ولكن خصائصه تتعرض لتبدل سريع.
- إن النسبة المئوية للتحول اللامصنع ليست معروفة ولكنها ضئيلة، حيث إن السرطانات الراجعة لا تمثل إلا جزءً صغيراً من السرطانات الدرقية.
- إن العوامل المسؤولة عن هذا التحول غير معروفة أيضاً. وقد طورت عدة فرضيات:

1. اعتبر التحريض المطول بـــ TSH مسؤولاً، كما تقترح نسبة الحدوث الأكبر ارتفاعاً للسرطانات اللامصنعة في المناطق ذات الاستيطان الدرقي.
2. إن العلاقة السببية بين التشعيع لهدف علاجي وحدوث السرطان اللامصنع خاضعة للنقاش :

- حيث اقترحت فرضية حدوث سرطان لامصنع لدى مرضى يعالجون من السرطان المتمايز بالتشعيع الخارجي أو اليود 131.
- بالمقابل، وصف السرطان اللامصنع لدى المرضى الذين يعالجون من سرطان متمايز والذين لم يتعرضوا ليود 131. يتعلق الأمر بحدوث نادر، ولم يلاحظ أي

سرطان لامصنع في العديد من الدراسات الكبيرة التي أجريت على المرضى المصابين بسرطان درق متمايز.

- لم يلاحظ أي تمايز جريبي وظيفي على مستوى الخلايا اللامصنعة: لا تنتج التيروغلوبيولين ولا تركز اليود 131، ولا يتم التعبير عن المستقبلات الغشائية لـ TSH.
- تكتشف الطفرات الدقيقة المفعلة لجينة RAS في السرطان اللامصنع مع نسبة حدوث عالية مماثلة لما هو مشاهد في أورام الدرق المتمايزة؛ يعتبر تفعيل RAS حدثاً مبكراً للنشوء الورمي الدرقي.
- بالمقابل، إن طفرات جينة P53 شائعة في السرطانات اللامصنعة أو قليلة التمايز، في حين أنها غائبة في سرطانات الدرق المتمايزة. وهذا يدل على أن طفرات هذه الجينة تلعب دوراً أساسياً في تحول الورم الدرقي المتمايز إلى سرطان لامصنع، وفي فقدان تمايز هذه الأورام.
- يجب أن نلاحظ أنه، على الرغم من تطور السرطانات اللامصنعة اعتباراً من سرطانات حليمية درقية، لم توصف أي إعادة ترتيب RET/PTC في السرطانات اللامصنعة، وهذا يدعو للاستنتاج أن السرطانات الحليمية التي فيها إعادة ترتيب RET/PTC لا تتحول إلى سرطان لامصنع.

13-2 التشخيص

- يحدث سرطان الدرق اللامصنع لدى الأشخاص المسنين، حيث إن ذروة الحدوث هي العقد السابع، مع نسبة رجل/امرأة تساوي 1/1.5. شوهدت عدة حالات لدى الأشخاص الذين يقل عمرهم عن 45 سنة.
- يوجد دراق أو عقدة قديمة معروفة لدى أكثر من ثلث المرضى. يقود اكتشاف كتلة عنقية يزداد حجمها بسرعة إلى التشخيص غالباً.
- إن الأعراض الانضغاطية شائعة، سواء كانت تتعلق بخشونة الصوت أو ضيق التنفس أو السعال أو عسر البلع، و توجد آلام عنقية أمامية في ثلث الحالات.
- في الفحص الأولي، بعض الخصائص السريرية موجودة بشكل عام. إصابة الحالة العامة، أعراض مرتبطة بانضغاط أو غزو موضعي، عقد متعددة، غزو ورمي ثنائي الجانب، عقدة يزيد قطرها على 5 سم، تثبت في المستويات العميقة، غزو جلدي، آفات غدية عنقية.

- النقائل البدئية البعيدة، موجودة لدى 20-50% من المرضى، الرئتان هما الموقع الأكثر شيوعاً.
- يمكن الإشارة إلى تشاخيص أخرى: التهاب Riedel الدرقي، نقيلة داخلة درقية، سرطان درقي قليل التمايز، ليمفوما.
- يمكن أن يؤدي النزف في عقدة سليمة لدى شخص مسن إلى أعراض مماثلة، ولكن الإيكوغرافي هو الذي يسمح بتوجيه التشخيص.
- الكتلة المجسوسة صلبة بالإيكوغرافي ولا تثبت الواسم (Tc أو اليود الفعال شعاعياً) في التصوير الومضاني، القيمة المصلية للتيروغلوبيولين مرتفعة غالباً، وذلك مرتبط بوجود شذوذات درقية موجودة سابقاً. القيم المصلية للكالسيتونين وACE وNeuron Specific Enolose طبيعية. ليس لهذه الواسمات أهمية عملية. نادراً ما يترافق السرطان اللامصنع بتعدد نوى هام.
- يؤكد التشخيص، الذي يشك به، سريرياً أو بالفحص الخلوي لنواتج البزل بالإبرة الدقيقة، بالخزع أو الجراحة.
- يقدر الامتداد الموضعي-الناحي للداء بالإيكوغرافي أو التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي، والتنظير الداخلي حيث يُبحث عن النقائل البعيدة في مستوى الرئتين، أو العظم، أو الكبد، أو الدماغ.

13-3 التشريح المرضي

- على المستوى المجهري، الورم كبير الحجم ونزفي يرشح إلى الدرق والنسج خارج الدرقية، ويتضمن مناطق تنخر عديدة.
- يتألف الورم من نسب متغيرة من الخلايا مغزلية الشكل وعديدة الأضلاع والضخمة. غالباً يوجد خليط من المظاهر النسيجية المختلفة، مع خلايا ظهارية أو خلايا حالة للعظام Ostéoblaste، ومظاهر ساركومية.
- أثبت وجود بنى ظهارية بالفحص النسيجي التقليدي (20-30% من الأورام) أو بالكيمياء النسيجية-مناعية، و يشكل الكيراتين الواسم الظهاري الأكثر فائدة.
- في العديد من السرطانات اللامصنعة، يساعد التأكد من وجود مناطق التمايز الحليمية أو الجريبية التشخيص النسيجي. بالمقابل، يجب معالجة السرطانات الدرقية المتمايزة الحاوية على بؤر لامصنعة صغيرة على أنها سرطان لامصنع.

- تقترح هذه البراهين النسيجية أن السرطان اللامصنع ينتج عن عدم تمايز ورم متمايز موجود سابقاً.
- تسمح الكيمياء النسيجية – المناعية **Immunohistochimie** بتأكيد أن أغلب الأورام، المعتبرة كسرطانات متمايزة ذات خلايا صغيرة، هي في الحقيقة لمفومات خبيثة درقية (إيجابية بالنسبة للضد المشترك للخلايا البيض)، أو سرطانات لبية (نخاعية) درقية (إيجابية بالنسبة للكالسيتونين والضد السرطاني الجنيني)، أو في حالات أقل سرطانات حويصلية قليلة التمايز (إيجابية بالنسبة للتيروغلوبيولين) أو نقائل داخل درقية لسرطان آخر.
- إن بعض الأورام اللامتمايزة سلبية بالنسبة للأضداد المستخدمة. يجب أن تدعو خواصها النسيجية والمناعية–النسيجية لاعتبارها سرطانات لامصنعة ذات خلايا كبيرة، تشترك معها بنفس الإنذار.
- يتم التثبت أحياناً من وجود إيجابية ضعيفة ومنتشرة بالنسبة للتيروغلوبيولين (**Tg**) بواسطة الكيمياء النسيجية–المناعية، وذلك ناتج عن التيروغلوبولين **Tg** الذي ينتجه النسيج الدرقي المتمايز المجاور، والذي انتشر في النسيج اللامصنع. وصفت إيجابية بالنسبة للكالسيتونين، ولكن السرطانات اللبية(التخاعية) اللامتمايزة نادرة.
- أثبت تراكم البروتين **P53** في النواة بواسطة الكيمياء النسيجية – المناعية في العديد من السرطانات اللامصنعة.
- تتطور السرطانات اللامصنعة بشكل سريع و الامتداد الموضعي–الناحي مبكر، مع نقائل عقدية وغزو بنى العنق (الرغامى، المريء، الأوعية، العضلات) تجعل الاستئصال الجراحي غير ممكن.
- تحدث النقائل البعيدة لدى أكثر من نصف المرضى. إن الرئتين هما الموقع الأكثر شيوعاً، ولكنها قد تتوضع في مستوى الهيكل العظمي والعنق والكبد.

13-4 المعالجة

- لا تتحسن الحياة بالجراحة، أو المعالجة الشعاعية، أو المعالجة الكيماوية فقط. مع هذه المعالجات، متوسط الحياة 2-6 أشهر، لا تتجاوز الحياة سنة إلا نادراً، وتنتج أغلب الوفيات عن الامتداد الموضعي للورم.
-

- أجريت عدة محاولات علاجية: كالجراحة الممتدة بدلاً من الاستئصال المحدود، و لا تحرض المعالجة الشعاعية أي تراجع للورم.
- إن العامل السمي الخلوي الأكثر فعالية في حالة سرطان الدرق هو الدوكسوروبيسين وقد •حصل على بعض الاستجابات العابرة بمشاركة دوكسوروبيسين Doxorubicine مع Cisplatine. في الحقيقة، إن المعالجات التي تجمع العديد من الطرق العلاجية هي الوحيدة التي تحسن السيطرة الموضعية، وتجنب الوفاة بالاختناق، وتسمح بتأمل حياة أطول.

وصفت 3 أنماط بروتوكولية للمعالجة.

13-4-1 مشاركة الجرعات الصغيرة من Doxorubicine مع المعالجة الشعاعية والجراحة

- لقد أثبت أن الجرعات الضعيفة من الدوكسوروبيسين لها تأثير مهلك متآزر مع المعالجة الشعاعية الخارجية على خلايا الثدييات. مما يبرر مشاركة كلا المعالجتين.
- أعطي الدوكسوروبيسين (10 mg/m) مرة في الأسبوع قبل المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة (1.6 GY كل جلسة، جلستان كل يوم، 3 أيام كل أسبوع، حتى الوصول لجرعة كلية تساوي 57.6 GY في 40 يوم) لدى 19 مريض. لم تحدث سمية غير متوقعة.
- لوحظت استجابة ورمية كاملة في مستوى العنق لدى 84% من المرضى في نهاية المعالجة ولدى 68% من المرضى بعد سنتين.
- بقي 40 مريضاً على قيد الحياة لأكثر من 20 شهراً. كان متوسط الحياة سنة، حيث إن الوفاة كانت ناتجة عن النقائل الرئوية أو الدماغية.
- لم تشاهد أي استجابة في حالة الحجم الورمي البدئي الذي يزيد على 200 سم^3، لم يكن لدى المرضى الذين بقوا على قيد الحياة لأكثر من سنة، حال إجراء الجراحة لهم، أي بقايا ورمية مجهرية.
- شارك بروتوكول سويدي الدوكسوروبيسين (20 mg/أسبوع) مع المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة (1 GY مرتان يومياً، 5 أيام/أسبوع من أجل جرعة كلية 30 GY) أتبعت بعد 2-3 أسابيع عند إمكان ذلك بالجراحة. أعطيت تتمة من المعالجة الشعاعية (16 GY)، مرفقة بالدوكسوروبيسين، ثم توبع الدوكسوروبيسين بنفس الجرعة.

- من بين المرضى الستة عشر المعالجين، تم الحصول على سيطرة كاملة في 5 حالات وفترة حياة زادت على 20 شهراً لدى 3 مرضى.
- توفي 5 مرضى بالنقائل البعيدة. بالرغم من العمر المتقدم لأغلب المرضى (أكبر 70 سنة)، لم تؤد السمية إلى قطع البروتوكول لدى أي مريض.

13-4-2 المشاركات المتضمنة معالجة شعاعية بجرعات عالية

- تليت مشاركة المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة (1 GY مرتان/يوم، 5 أيام/أسبوع من أجل جرعة كلية 30 GY في 3 أسابيع) مع المعالجة الكيماوية (بليومايسين 5 mg/يوم، سيكوفوسفاميد 200 mg/يوم و5FU 500 mg/يوم، يوم كل يومين) بالجراحة، بعد 2-3 أسابيع عند إمكانية إجرائها.
- أعطيت تتمة معالجة شعاعية (16 GY) بالمشاركة مع نفس المعالجة الكيماوية ثم أتبعت بالمعالجة الكيميائية لوحدها.
- لوحظت سمية شديدة لدى ثلث المرضى. من بين المرضى العشرين الذين أمكن تقويمهم، شوهدت معافاة كاملة لدى 15 من بينهم وحياة مطولة لدى 3 منهم. شوهدت الوفيات الناتجة عن التطور الموضعي لدى 36% من المرضى.
- أجري تعاقب المعالجة الكيماوية (الدوكسوروبيسين 60 mg/يوم وCisplatine 90 mg/يوم كل 4 أسابيع) والمعالجة الشعاعية لدى 19 مريضاً عمرهم أقل من 65 سنة.
- أدخلت المعالجة الشعاعية بين الدورات الأربعة الأولى للمعالجة الكيماوية.
- أُعطي في كل دورة للعلاج الشعاعي 17.5 GY في 7 جلسات وعشرة أيام إلى العنق والمنصف العلوي. ثم توبعت بعد ذلك المعالجة الكيماوية لست دورات.
- لوحظت سمية شديدة لدى نصف المرضى. تم الحصول على استجابة كاملة لدى 10 مرضى، وأمكن الحصول على حياة لأكثر من 20 شهراً لدى 5 مرضى خضعوا للجراحة.
- كان متوسط الحياة 8 أشهر لم يحصل لدى أي من المرضى غير الخاضعين للجراحة استجابة ورمية كاملة.
- مات 15 مريضاً، 11 من النقائل البعيدة و2 من التطور الموضعي.

13-4-3 المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة والمسرّعة

- تسمح المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة والمسرعة بإعطاء جرعة تشعيع فعالة في وقت قصير، مما يجنب حدوث ظاهرة إعادة البناء في مستوى هذه الأورام سريعة التطور.
- في تجربة سويدية، أعطي أجزاء من 1.3 GY مرتين يومياً، ولم يتغير بقية البروتوكول.
- من بين المرضى السبعة عشر المعالجين كذلك، سمح هذا البروتوكول بالحصول على تحسن صامت في السيطرة الموضعية مقارنة بالبروتوكولات السابقة لدى 11 مريضاً، توفي مريضان بسبب التطور الموضعي. كانت السمية متماثلة.
- ضمت تجربة فرنسية المعالجة الكيماوية (الدوكسوروبيسين 60 mg/يوم وCisplatine 90 mg/يوم كل 4 أسابيع) والمعالجة الشعاعية المجزأة بشدة والمسرعة (1.25 GY مرتان يومياً، 5 أيام/أسبوع، من أجل جرعة كلية 40 GY) بين الدورة الثانية والثالثة من المعالجة الكيماوية.
- من بين المرضى الأربعة عشر المعالجين، تم الحصول على سيطرة كاملة لدى 10 وحياة تزيد على 20 شهراً لدى 4 مرضى. ظهرت السمية الموضعية مشابهة لسمية البروتوكول السابق.

13-5 خاتمة

- هذه البروتوكولات فعالة لدى بعض المرضى الذين يبدون سرطاناً لامصنعاً درقياً.
- يجب إجراء الجراحة حال إمكان إجرائها تقنياً، ولكن لا ينبغي ألا تؤخر بداية البروتوكول الذي يضم المعالجة الكيماوية والشعاعية.
- السمية هامة عندما يتعلق الأمر بالعامل الرئيسي الحاد لدى هؤلاء المرضى المسنين الذين هم غالباً في حالة عامة سيئة.
- حالياً، ننصح بمشاركة الجراحة عندما تكون ممكنة متبوعة بالمعالجة الشعاعية المسرعة والمجزأة بشدة والمعالجة الكيماوية:

1. إما معالجة كيماوية هجومية (الدوكسوروبيسين وCisplatine) لدى المرضى الذين يقل عمرهم عن 70 سنة.

2. أو جرعات ضعيفة أسبوعية من الدوكسوروبيسين لدى المرضى الذين يزيد عمرهم عن 70 سنة أو ذوي الحالة العامة السيئة.

- في هذه الدراسات، لم تلاحظ أي استجابة في مستوى النقائل البعيدة. وهذا يبين ضرورة معالجة هؤلاء المرضى بأسرع ما يمكن، قبل ظهور النقائل.
- حتى في حالة النقائل، يمكن أن تكون هذه البروتوكولات نافعة، لأنها تسمح بالحد من التقدم الورمي الموضعي.

السرطان اللبي الدرقي (النخاعي) CMT

14-1 مقدمة

- يمثل سرطان لب الدرق (CMT)، الذي يتطور اعتباراً من الخلايا C، نظيرة الجريبية، 8-5% من سرطانات الدرق. ونسبة حدوثه متماثلة لدى الرجال والنساء.
- يوجد نمطان للسرطان اللبي. الشكل الإفرادي الذي يحدث في جميع الأعمار مع قمة حدوث بين العقد الرابع والسادس.
- يمثل الشكل العائلي 20-30% من جميع سرطانات لب الدرق؛ ينتقل بشكل صبغي جسدي مسيطر، ويتطور لدى 100% تقريباً من حاملي جينة الاستعداد الوراثي CMT.
- يمكن أن ينتقل سرطان لب الدرق بشكل مفرد (CMT عائلي) أو يكون مكملاً في نطاق تنشؤ غدي صماوي متعدد (NEM) من نمط 2a أو 2b.
- في NEM2a الذي يشكل أكثر من 90% من NEM، فإن ذروة نسبة الحدوث هي بين العقد الثاني والثالث.
- في NEM2b، يحدث CMT في عمر أبكر، وهو أكثر عدوانية والقليل من المرضى يعيش بعد عمر 20 سنة.
- بالمقابل، يتأخر التشخيص السريري لبعض CMT بشكل أكبر، بين العقد الرابع والسادس.
- في هذا الفصل، سنعالج المظاهر التشريحية المرضية لـ CMT والواسمات الورمية والشذوذات الجينية وسنتناول العناية السريرية والمعالجة في حالتين:

- الأشكال القابلة للكشف سريرياً والأشكال تحت السريرية المثبتة بواسطة البحث المباشر عن العائلية.
- لقد سُهلت هذه الأخيرة في السنوات الماضية بواسطة البحث المباشر عن طفرات دقيقة في جينة RET، التي يسمح وجودها بتحديد الأشخاص ذوي الخطورة.

14-2 الإمراضية

- لدى الثدييات، تهاجر الخلايا C خلايا الحياة الجنينية من القترعة العصبية، مع الجسم النهائي- القصبي في الدرق.
- تركيزها أعظمي في الثلث العلوي المتوسط من الفص وتتوضع في القطب القاعدي للجريبات الدرقية. لفرز الكالسيتونين (CT).
- إن سرطان CMT بشكل عام ذو مكونات قاسية أو صلبة ولون أبيض أو أحمر عند القطع.
- بشكل نمطي يتألف من مناطق صلبة مع خلايا عديدة الأضلاع أو مستديرة، ذات هيولى غزيرة وحبيبية، مرتبة بشكل جزر أو صفوف. النوى بشكل عام منتظمة.
- المظاهر البنيوية متغيرة وقد يختلط الورم مع أنماط أخرى من السرطانات الدرقية (اللامصنعة أو الحليمية أو الجريبية).
- المادة الغروانية Amyloide شائعة، ويمكن أن تساعد في التشخيص، وكذلك البحث عن الألفة للفضة بتفاعل Grimelius.
- يوضع التشخيص بواسطة الكيمياء النسيجية-المناعية مع أضداد الكالسيتونين (CT) (> 1% من الخلايا الموسومة) وأضداد للمستضدات السرطانية الجنينية (ACE).
- تحتوي الخلايا عديدة الأضلاع، ذات الفعالية الانقسامية الضعيفة، عادة على كمية كبيرة من CT المتفاعل مناعياً.
- تبدي الأورام النادرة لخلاياها فعالية انقسام منصف عالية تفاعلاً مناعياً ضعيفاً غالباً من أجل الكالسيتونين CT، وأقوى من أجل ACE، إنذارها أخطر.
- إن السرطان النخاعي CMT الإفرادي هو بشكل عام أورام مفردة في مستوى الثلث العلوي أو المتوسط من الفص الدرقي.

- في الأشكال العائلية، الأعراض البدئية للمرض هي فرط تنسج الخلايا c، ثم تظهر بؤر سرطانية دقيقة. وبالتالي فإن CMT العائلية هي غالباً ثنائية الجانب ومتعددة المركزية، وتترافق بفرط تنسج الخلايا c.
- يتم البحث عنها بواسطة الكيمياء-النسيجية- مناعية مع أضداد CT ويجب أن يتوافق البحث مع المعايير الكمية والكيفية.
- قد يكون من الصعب تميز فرط تنسج الخلايا c قبل الورمية بناء على الخواص الشكلية (المورفولوجية) لفرط التنسج الذي يمكن أن يترافق بإمراضية درقية أخرى. وهو غائب لدى بعض المرضى المصابين بأشكال عائلية من CMT، ولا يسمح غيابه في حالة باستبعاد الشكل العائلي.
- إن CMT المختلطة نادرة. وهي تضم مظاهر شكلية (مورفولوجية) وكيميائية نسيجية مناعية لـ CMT والسرطان ذي المنشأ الجريبي. وقد أكد هذا الاشتراك حديثاً بإثبات التعبير عن جينة مستقبل TSH في بعض CMT.
- يشكل CMT نقائل بصورة مبكرة في العقد الجانبية-الرغامية والوداجية-الأبهرية.
- تزداد نسبة حدوث النقائل العقدية كلما كان الورم الدرقي أكبر حجماً: يتم إثباتها بواسطة الفحص النسيجي لدى 10% تقريباً من المرضى الذين خضعوا للجراحة من أجل سرطان الدقيق العائلي بسبب اختبار البنتاغاسترين المضطرب، ولدى حوالي 90% من المرضى الذين لديهم CMT سريري.
- تقيم النقائل البعيدة في مستوى الكبد والرئتين والعظم ونادراً في أماكن أخرى (الدماغ، الجلد). النقائل الكبدية مبكرة غالباً. و تكون هذه النقائل متعددة في مستوى العضو المصاب وتصيب بالتزامن أعضاء أخرى.

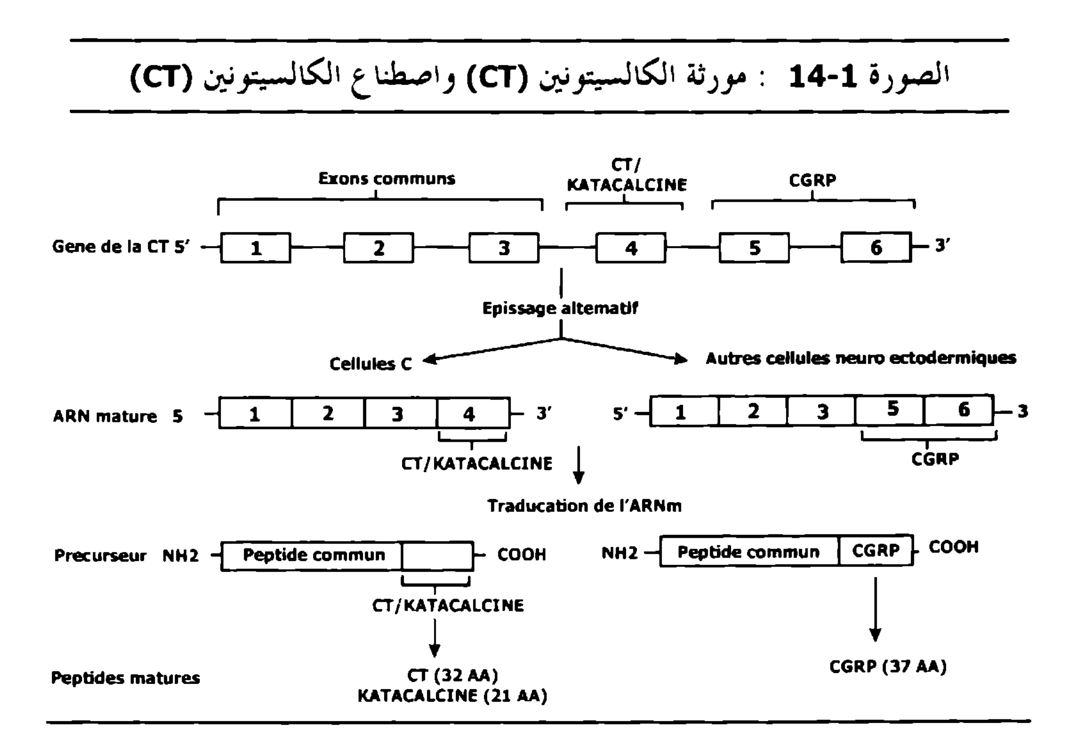
14-3 الواسمات الورمية

- يوجد واسمان ورميان مفيدان بشكل خاص في حالة CMT: الكالسيتونين CT، والضد السرطاني-الجنيني ACE.

14-3-1 الكالسيتونين (CT)

- الكالسيتونين ببتيد وحيد السلسلة يتألف من 32 حمضاً أمينياً ناتجة عن النضج التالي للتنسج لسلفه الذي يتوضع فيه تتالي المنطقة N الإنتهائية التي تتألف من 84 حمضاً أمينياً والببتيد C الطرفي (الكاتكالسين).

الصورة 14-1 : مورثة الكالسيتونين (CT) واصطناع الكالسيتونين (CT)



- يتوضع الجين المرمز لـ CT على الذراع القصير للكروموزوم 11. يحتوي على تتاليات مرمزة لببتيدات أخرى تتألف من 37 حمضاً أمينياً وهو Calcitonine-gene Relatel Peptide (CGRP).
- يؤدي نسخ الجينة إلى إنتاج RNA الرسول الخاص بـ CT في الخلايا C اللاورمية، وRNA الرسول الخاص بـ CGRP في النسج الأخرى المشتقة من القترعة العصبية.
- في سرطانات CMT ينتج كل من RNA الرسول الخاص بـ CT وأيضاً CGRP.

- لا يبدو إن زيادة القيمة الدموية لــ CT تعدل استقلاب الكالسيوم ولا الفيزيولوجية العظمية. يمكن أن يكون CGRP مسؤولاً عن احمرار الوجه Flush والإسهال.
- ينظم إفراز الكالسيتونين CT بشكل رئيسي بواسطة التركيز خارج الخلوي للكالسيوم. كما يستطيع الغاسترين ومماثله البنتاغاسترين، والشادات بيتا الأدرينرجية، وGH-RH، والببتيدات الهضمية أن تحرض إفراز CT من قبل الخلايا C.
- يوجد الكالسيتونين CT الجائل بأشكال متفاعلة مناعياً متعددة. إن عدم التجانس المناعي والحساسية المختلفة للمعايرات الشعاعية- مناعية للأشكال الجزيئية المختلفة من CT يفسر اختلافات نتائج المعايرة.
- إن المعايرة المناعية الشعاعية القياسية للشكل أحادي القسيمة من CT والتي تستخدم أضداداً وحيدة النسيلة متوفرة منذ عام 1988. وهي طريقة نوعية وحساسة، القيمة القاعدية الدنيا لها أقل من 10 pg/ml.
- في حال إمراضية الخلايا C، ترتفع قيمة CT كلما زادت الكتلة الورمية، ولكن توجد استثناءات عديدة.
- يمكن أن تكون القيمة القاعدية لــ CT مرتفعة في حالة القصور الكلوي أو الحمل أو الأورام العصبية-الغدية الصماوية، وبشكل خاص الأورام الرغامية-القصبية أو البنكرياسية.
- إن اختبار التحريض بالبنتاغاسترين هو الأكثر استخداماً. يجرى على الريق، المريض في وضعية الاضطجاع حيث يقوم على الحقن الوريدي البطيء لثلاث دقائق لــ 0.5 مكغ/كغ من وزن الجسم لمادة البنتاغاسترين الممدة في 5 ml من المصل الفيزيولوجي، يعاير CT قبل الحقن، ثم بعد 3-5 دقائق من الحقن.
- تحدث قمة الإفراز بعد 3 دقائق من بداية الحقن. و يوصي بعض المؤلفين، أما بحقن البنتاغاسترين على نبضات، أو التحريض المتزامن بالكالسيوم والبنتاغاسترين.
- قد يكون هذا الاختبار مسؤولاً عن الإحساسات غير المرغوبة التي يجب وقاية المريض منها؛ وهو مضاد استطباب لدى النساء الحوامل، والربويين، وذوي الآفات التاجية، ومرضى الضغط الشديد، وفي حالة القرحة العفجية.
- الاستجابة الطبيعية هي ذروة أقل من 10 بيكوغرام/مل. ومع ذلك لدى 5-15% من الأشخاص الذين لا يتصلون بقرابة مع مريض مصاب بـــ CMT ذروة أعلى من 10 بيكوغرام/مل وأقل من 50 بيكوغرام/مل.

- يمكن أن تكون هذه الزيادة ناتجة عن فرط تنسج الخلايا C الذي يترافق غالباً مع التهاب درق أو ورم درقي ذي منشأ جريبي.
- كما شوهدت لدى المصابين بالقصور الكلوي والخاضعين للديلزة. لدى الأشخاص ذوي القربى، والحاملين لطفرة RET، تدعو الذروة الأعلى من 30 بيكوغرام/مل بكثير للشك بإمراضية الخلايا C، ولكن وصفت سلبيات كاذبة، سنعود إليها لاحقاً.
- في حالة الورم الغدي الصماوي في غير حالات CMT، يمكن أن تكون القيمة القاعدية لـ CT كبيرة بقدر القيم المشاهدة في حالة CMT، ولكنها لا تزداد أبداً أو تزداد بشكل طفيف بعد التحريض بالبنتاغاسترين.
- لا تجلب معايرة الببتيد C الطرفي (الكاتاكالسين) أي معلومات إضافية. لم تثبت أهمية معايرة الببتيد N الطرفي والبروكالسيتونين.
- إن CGRP ليس مرتفعاً إلا لدى المرضى الذين لديهم قيمة CT مرتفعة؛ وهو غالباً طبيعي في مرحلة مبكرة ولا يحرضه البنتاغاسترين.

14-3-2 المضادات السرطانية-الجنينية

- إن ACE غليكوبروتين موجود في الخلايا C السرطانية. لا توجد علاقة واضحة بين القيم المصلية لـ CT وACE.
- إن قيمة ACE طبيعية غالباً في حالة CMT تحت السريري. وبالتالي أهميته محدودة من أجل الاستقصاء العائلي.
- لا يزداد بعد حقن البنتاغاسترين. معايرته مفيدة خلال مراقبة CMT لأن تطوره أو زيادته في المعايرات المتتالية تترافق غالباً بتقدم و تطور المرض.

14-3-3 الببتيدات الأخرى

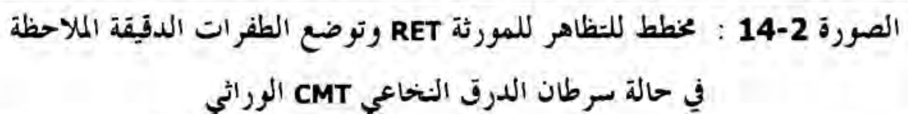
- يستطيع CMT أن ينتج البروستاغلاندين والميلانين والمادة P والسوماتوستاتين والببتيد المعوي الفعال على الأوعية (VIP) والببتيد المطلق للغاسترين والسيروتونين والإينولاز النوعي للعصبون (NSE) والهيستامين وعامل نمو العصب وACTH.
- لوحظ تناذر كوشينغ أثناء الطور الانتهائي من المرض وكواسمات ورمية، لم يكن أي من هذه الجزيئات أعلى من CT.

14-4 الجينية (مورثياً)

- بما أن CMT سرطان نادر، فقد تم التوثق من خاصيته العائلية عبر وجود شخصين مصابين في عائلة على الأقل. يتم نقله عبر صبغي جسدي مسيطر واختراقه يقترب من 100%.
- يجرى الاستقصاء الجيني بعد أخذ المعلومات من المريض والحصول على موافقته. وللاستقصاءات الجينية لـــ CMT في العائلة آثار نفسية خطيرة.
- في عام 1987، حدد توضع جينة NEM2a بواسطة دراسات الارتباط في المنطقة حول المريكزية من الكروموزم 10.
- قامت دراسات أخرى لتحديد التوضع بتحديد موضع جينة الاستعداد المسبق NEM2b وCMT العائلي في نفس المنطقة من الكروزوم 10.
- في عام 1993، اعتبرت الطفرات الإنتاشية germinales الدقيقة في الجينة RET، المتوضعة في 10q11-2، مسؤولة عن NEM2a، ومؤخراً NEM2b وCMT العائلي.

14-4-1 الطفرات الإنتاشية germinales

- في 97% من عائلات NEM2a، أثبت وجود طفرة إنتاشية في المورثة (الجينة)، توجد في مستوى ثمالة السيستئين في المجال خارج الخلوي الذي يرمزه الإكسون 10 (الكودونات 609، أو 611 أو 618 أو 620)، أو بواسطة الإكسون 11 (الكودون 634).
- إن طفرات ثمالة السيستئين 634 مسؤولة عن 85% من NEM2a، بما فيها المترافقة مع الحزاز الجلدي.
- في 88% من عائلات CMT العائلي، وجدت طفرة لتلك المثبتة في عائلات NEM2a. ومع ذلك، فإن الطفرات 634 أقل شيوعاً، وتمثل طفرات الكودونات 618 و620، 50% من الطفرات المشخصة.
- في 5-10% من عائلات CMT العائلي، وصفت طفرات RET في مستوى الإكسون 13 (الكودون 768) والإكسون 14 (الكودون 804) في المجال داخل الخلوي ذي فعالية التيروزين كيناز من الجينة RET.
- وصفت طفرات do novo لدى حوالي 10% من NEM2a وCMT العائلي. وهي توجد في مستوى الأليل L'allel العائلي.



الصورة 2-14 : مخطط للتظاهر للمورثة RET وتوضع الطفرات الدقيقة الملاحظة في حالة سرطان الدرق النخاعي CMT الوراثي

5′

Région homologue aux cadherines

Région riche en cystéine

Domaine transmembranaire

Exons 10, 11 Codons 609, 611, 618 620, 634 — NEM 2a, CMT familial

Exons 13, 14 Codon 768, 804 — CMT familial

Domaines Tyrosine Kinase

Exons 16 Codon 918 — NEM 2b

3′

- وجدت نفس الطفرة، لدى 95% من المرضى المصابين بـ NEM2b: وهي موجودة في مستوى الإكسون 16 (الكودون 918) الذي يرمز المجال داخل الخلوي ذي فعالية التيروزين–كيناز، وهي تغير الميثيونين إلى تريونين. وهي طفرة حديثة توجد عملياً دائماً على الأليل الأبوي. لم يثبت وجود أي طفرة إنتاشية أخرى في جينة RET في حالة NEM 2B.

الجدول 1-14 : تواتر توضع الطفرات الإنتاشية للمورثة R.E.T في عائلات مصابة بسرطان الدرق النخاعي CMT

CMT	عدد الطفرات/عدد العائلات	توضع الطفرات المثبتة %						
		Exon 10				Exon 11	Exon 13,14	Exon 16
		609	611	618	620	634	678, 804	918
NEM 2b*	75/79 (95)	0	0	0	0	0	0	100
NEM 2a**	196/203 (97)	0.5	2.5	5	7	85	0	0
CMT العائلي ***	30/34 (88)	7	3	33	17	30	10	0
أخرى ****	136/161 (85)	2	5	13	10	68	11.5	0

*\ NEM 2b: عائلات مع سرطان درق نخاعي CMT واضطرابات سريرية مميزة

** NEM 2a: عائلات مع سرطان درق نخاعي CMT مع ورم القوائما و فرط نشاط جارات الدرق

*** CMT familial: سرطان درق نخاعي CMT: عائلات لديها على الأقل 4 أشخاص مصابين وبدون ورم القوائم أو فرط نشاط جارات الدرق الاستقصاءات لدى كل الأشخاص تثبت الإصابة بـ CMT

**** أخرى: عائلات مع 4 إصابات على الأقل بسرطان درق نخاعي CMT وبدون ورم القوائم أو فرط نشاط جارات الدرق وعائلات أخرى لم يتمكن البحث من إثبات هذه الاضطرابات.

- توجد علاقة بين الطفرة والنمط الظاهري. إن خطر ورم القوائم قريب من 60% في حالة الطفرة 634، و 8% في حالة طفرة الإكسون 10 وغائب في حالة طفرة الإكسون 13 و14.
- يترافق حدوث فرط نشاط نظائر الدرق بوجود طفرة 634، ولم تلاحظ الطفرات 768 و804 إلا في CMT العائلي، ولم تشاهد الطفرة 918 إلا في NEM2b.
- شوهدت الطفرات 618 و620 في الإصابات العائلية النادرة في NEM2a وداء Hirshprung.
- إن جميع هذه الطفرات التي تحرض تفعيل الجينة RET سائدة، حيث إن التأثير الجيني- الورمي ينتج عن تفعيل أليل L'allel واحد.

14-4-2 الطفرات الجسدية

- أثبت وجود طفرات في جينة RET في 45% من النسج الورمية في CMT الإفرادي. وهذا ما يوافق أحداثاً جسدية.
- إن الطفرة 918 هي الأكثر شيوعاً، لأنها موجودة في ثلث هذه الأورام.
- وفي حالات أندر، أثبت وجود طفرات دقيقة أخرى في مستوى الكودونات 768 و883 (الإكسون 15) في النسيج الورمي، وكذلك انحذافات جينية (نتائج غير منشورة).
- بالمقابل، إن طفرات الإكسونات 10 و11 نادرة جداً في حالة CMT الإفرادي.
- لم يثبت وجود الطفرة 918 إلا في أجزاء معينة من النسيج الورمي، وهذا يقترح حدوثها مع التقدم و التطور الورمي.
- من المحتمل أن وجود طفرة جسدية في جينة RET في النسيج الورمي يترافق بإنذار سيئ.
- أثبت وجود طفرات في جينة RET مماثلة لتلك التي أثبت وجودها في NEM2a وبشكل خاص NEM2b في 10-20% من أورام القوائم الإفرادية، ولكن ليس في الغدومات الإفرادية Sporadiques لنظائر الدرق.

14-5 اللوحات السريرية

- يمكن أن توجد لوحات سريرية مختلفة بحسب نوع CMT المعتبر: إفرادياً أو عائلياً معزولاً أو مشكلاً جزء من (الجدول 14-2).

• سنبين هنا هذه الحالات المختلفة السريرية ومعالجتها ومراقبتها بعد الجراحة، قبل عرض الاستقصاء العائلي للأشكال تحت السريرية.

الجدول **14-2** : سرطان الدرق النخاعي – المميزات السريرية

	سرطان الدرق النخاعي العائلي	NEM 2a	NEM 2b	Sporadique
الطفرة RET	إنتاشية	إنتاشية	إنتاشية	جسدية
Mutation RET	Exons	Exons	Exons	Exons
	10, 11, 13, 14	10, 11	16	13, 15, 16
سرطان الدرق النخاعي CMT	100 %	100 %	100 %	100 %
عمر التظاهر السريري	< 20- > 50	< 20	< 10	> 40
تعدد المركزية	100 %	100 %	100 %	نادر rare
ثنائي الجانب	100 %	100 %	100 %	نادر rare
فرط تصنع الخلايا C	100 %	100 %	100 %	0 %
ورم القوائم	0 %	20-50 %	20-50 %	0 %
فرط تصنع جارات الدرق	0 %	10-25 %	rare	0 %
آفات جلدية	0 %	< 10 %	0 %	0 %
Ganglioneuromatose	0 %	0 %	100 %	0 %
تشوهات	0 %	0 %	100 %	0 %

14-5-1 السرطان النخاعي الإفرادي والحالة الدلالية لـ CMT العائلي

• في ثلاثة أرباع الحالات، قد تعبر العقدة الدرقية عن وجود CMT إفرادي. إن الآفات الغدية النقائلية الوداجية–الأبهرية أو الراجعة شائعة، ويمكن أن تكون مصرّحة.

• توجد النقائل البعيدة، في مستوى الرئتين أو الكبد أو العظم، في 20% من الحالات عند وجود عقدة درقية، تدعو العديد من الدلائل السريرية للشك بـــ CMT:

1. التوضع في مستوى الثلث العلوي من الفص الدرقي.
2. الآلام العفوية أو المحرضة بالجس اللطيف للعقدة الدرقية أو الآفة الغدية.

3. وجود إسهال حركي أو Flush، في 30% من الحالات، ولاسيما في حالة الغزو الموضعي المحلي الهام أو النقائل البعيدة.
4. السوابق العائلية للورم الدرقي، أو ورم القوائم، أو الإسهال، أو الموت.
5. العقدة الباردة بالتصوير الومضاني وناقصة الصدى بالإيكوغرافي، ولكن هذان العنصران ليسا نوعين لـــ CMT.

- عند الشك بتشخيص CMT، يمكن تأكيده بمعايرة الكالسيتونين وفي الحقيقة، لدى جميع المرضى الحاملين لـــ CMT سريري قيمة كالسيتونين مرتفعة.
- في دراسة توقعية للمستقبل لمعهد الغدد الصم لجامعة Pise، اكتشف أن معايرة CT لدى جميع المرضى الحاملين لعقدة درقية مفيدة من أجل اكتشاف CMT غير المشكوك به.
- اقترح باحثو المعهد معايرة الكالسيتونين الجائل في حالة كل عقدة باردة بالتصوير الومضاني وزائدة الكثافة بصورة الإيكوغرافي.
- أكدت هذه النتائج من قبل فريق آخر. وبالتالي فإن فائدة المعايرة المنهجية لـــ CT من أجل استقصاء CMT تستحق تشريع هذه المعايرة ويجب تقدير الكلفة المالية بعناية.
- يقود الفحص الخلوي لناتج البزل الذي يكمل أحياناً بالمعايرة المناعية لأضداد CT أو بمعايرة CT في ناتج غسل إبرة البزل، يقود إلى الشك بالتشخيص غالباً.
- في حالة وضع تشخيص CMT، يجب إجراء البحث عن الآفات المرافقة، ولاسيما ورم القوائم، قبل التداخل الجراحي.

14-5-2 التنشؤ الغدي الصماوي المتعدد من النمط 2a (NEM2a)

- يضم النمط NEM2a الـــ CMT و ورم قوائم و بشكل أقل شيوعاً فرط نشاط جارات الدرق.
- يتم نقله على صبغي جسدي مسيطر.
- في عائلة مشخصة، لدى كل قريب من الدرجة الأولى لمريض مصاب بـــ CMT احتمال 50% أن يكون حاملاً لاستعداد جيني مسبق.
- عند اكتشاف NEM2a سريرياً، كان CMT العنصر الكاشف لدى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى و كان ورم القوائم مفتتحاً لذلك لدى أغلب المرضى؛ أما فرط نشاط جارات الدرق فكان يظهر متأخراً.

14-5-2-1 فرط تنسج الخلايا C وسرطان لب الدرق

- في حالة NEM2a، تعتمد نسبة حدوث CMT تبعاً للعمر على وسائط الاكتشاف المستخدمة.
- إن CMT قابل للكشف سريرياً بشكل استثنائي قبل عمر 5 سنوات، و بعد عمر 70 سنة، حيث يوجد 70% من الأشخاص الحاملين لجينة الاستعداد المسبق. و له نفس الخواص السريرية لذلك الذي وصفناه سابقاً.
- لدى أغلب الأشخاص الحاملين لطفرة RET، اختبار البنتاغاسترين شاذ، مع قمة تزيد على 30 بيكوغرام/مل. اعتباراً من التحديد الأول، أي منذ عمر 5-10 سنوات.
- يسمح البحث عن طفرة RET في DNA الخاص بالخلايا اللمفاوية بتحديد الأشخاص المُخطرين، وهذا ما ينصح به حالياً قبل عمر 6 سنوات لدى جميع أقرباء الدرجة الأولى للمريض المصاب بشكل عائلي لـــ CMT.

14-5-2-2 ورم القوائم

- يحدث ورم القوائم لدى حوالي 50% من المرضى المصابين بـــ NEM2a.
- يجب أن يدعو اكتشافه لدى فرد من عائلة مصابة بـــ CMT لاعتبار هذه العائلة NEM2a.
- يوجد تطور نسيجي في مستوى لب الكظر، من فرط تنسج نحو ورم قوائم، ثنائي الجانب في 50% من الحالات، ولكن غالباً بفاصل عدة سنوات. وهي عملياً خبيثة دائماً ومتوضعة في الكظر.
- نادراً ما يكون ظهور ورم قوائم سابقاً لظهور CMT، حيث إنه على العكس يليه عادة بعد سنة أو عدة سنوات. وذلك ما يتوافق مع ندرة الطفرات الإنتاشية لجينة RET في حالة ورم القوائم ذي الظهور المعزول، أو العائلي المعزول، أو ثنائي الجانب.
- لا تختلف الأعراض الناتجة عن ورم القوائم، عند وجودها، عن أعراض ورم القوائم الإفرادي، ولكنها غير موجودة دائماً.
- يجب أن يكون البحث عن ورم قوائم منهجياً قبل جراحة لـــ CMT، بواسطة المعايرة البولية للكاتيكول أمينات ومشتقاتها الميتوكسيلية.
- إن الشذوذ الحيوي-كيميائي الأبكر هو زيادة القيمة البلازمية للأدرينالين وزيادة انطراحه البولي، مع زيادة نسبة الأدرينالين/النورأدرينالين في البول.

- في حالة الشذوذات الهرمونية، يبحث التصوير الومضاني بالميتا-أيودو-بنزيل-غوانيدين (MIBG) عن تثبت شاذ في غدة كظرية واحدة أو كليهما.
- يجب إجراء فحوص شكلية (مورفولوجية) أخرى: الإيكوغرافي أو التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للكظر.
- في حالة الورم داخل الكظري، يؤكد إثبات وجود تثبت لـ MIBG التشخيص، في غياب تثبت MIBG، يبين التصوير الومضاني مع مماثلات السوماتوستاتين وجود تثبت كظري في نصف الأورام.
- في حال غياب للورم يمكن أن يكون تثبت MIBG في مستوى الكظر فيزيولوجياً أو يرتبط بفرط تنسج لبي كظري أو ناتجاً عن ورم قوائم ذي طول أقل من حدود دقة الفحوص المورفولوجية الأخرى.
- في هذه الحالات، نبدأ بمراقبة دقيقة إذا كان الانطراح البولي للكاتيكول أمينات ومشتقاقها طبيعياً.

14-5-2-3 فرط نشاط جارات الدرق

- يحدث فرط نشاط الدرق لدى 10-25% من المرضى المصابين بـ NEM2a والحاملين لطفرة 634، في أغلب الأحيان بعد 30 سنة. وهو في أغلب الأحيان فرط تنسج نظائر الدرق، مع غدوم نظير درقي أو أكثر لدى الأشخاص الأكبر سناً والمصابين بالأشكال المتقدمة.
- فرط الكلسمية معتدل غالباً، قليل التطور ونادراً ناكس، وهذا ما يفسر الغياب الشائع للتجلي السريري. عملياً، يقوم البحث عنه على معايرة الكلسمية المتأنية ومعايرة PTH1-84.

14-5-2-4 الشذوذات الأخرى

- لوحظت آفات جلدية حكاكية شبه حزازية بين لوحي الكتف لدى عشرين عائلة و معظمها مصنف تحت عنوان الحزاز الجلدي أو الألم الظهري. وهي شذوذات مبكرة، وربما مرتبطة بشذوذات عصبية، وهي تسبق حدوث CMT.
- لوحظ داء Hirshprung لدى عائلات NEM2a النادرة.

14-5-3 سرطان الدرق النخاعيCMT العائلي

- في عائلات CMT حيث لا يوجد أي دليل على ورم القوائم أو فرط نشاط جارات الدرق، يحدث CMT أحياناً بشكل أكثر تأخراً منه في NEM2a وبشكل أقل عدوانية. وهذه بشكل خاص حالة المرضى الحاملين لطفرة 768 أو 804.
- بسبب الاختراق غير الكامل من الإصابات الكظرية ونظيرة الدرقية في NEM2a، وإمكانية التعبير عن هاتين الإصابتين السابقين لــ CMT، لا يمكن استبعاد النمط الظاهري NEM2a في العائلات المصابة فقط بــ CMT، ولاسيما إذا كان عدد الأشخاص المصابين بــ CMT أقل من أربعة.
- مع الاستقصاء المنهجي لورم القوائم، تتناقص النسبة المئوية لــ CMT العائلي وتزداد نسبة NEM2a بين العائلات التي فيها طفرة 634.

14-5-4 التنشؤ الغدي الصماوي المتعدد من النمط 2b (NEM2b)

- إن NEM2b تناذر يضم CMT ورم القوائم الأحادي أو الثنائي الجانب، والعصوم العقدي وتناذراً مشوهاً للشكل مع مظهر Marfanoïde وشذوذات في الهيكل العظمي. يتميز بغياب فرط نشاط جارات الدرق.
- إن سرطان الدرق النخاعي CMT أكثر عدوانية من NEM2a، حدوثه السريري مبكر، عادة قبل عمر 10 سنوات. إن وجود نقائل بعيدة حين التشخيص شائع، والقليل من المرضى يعيشون بعد العقد الثاني.
- يحدث ورم القوائم لدى نصف المرضى المصابين بــ NEM2b؛ خصائصه مشابهة لخصائص NEM2a. وهو ثنائي الجانب غالباً.
- يضم العصوم العقدي أوراماً عصبية في الشفتين، اللتين تكونان ثخينتين، و كذلك اللسان، وإصابة مجموع الجهاز الهضمي، الأمر المسؤول عن الآلام البطنية والإمساك المزمن مع نوبات تحت إطباقية.
- كما يمكن أن يكون بولياً، يضم اضطرابات وظيفية وتشوهات شكلية.
- غالباً يوجد بشكل مترافق تناذر Marfanïde وفرط ارتخاء وشذوذات في الهيكل العظمي وسحنة مميزة.

- تسمح هذه الشذوذات النمطية-الشكلية بتشخيص NEM2b منذ السنوات الأولى للحياة. ويؤكد التشخيص بإثبات طفرة RET في مستوى الكودون 918. وهذا يجب أن يدعو للمعالجة الجراحية المبكرة لـ CMT.

14-6 تطور العوامل الإنذارية

- إن نسبة البقاء على قيد الحياة، لدى 190 مريض مصابين بمرض سريري عولجوا في معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR، لمدة سنتين هي 87%، و75% لـ 5 سنوات، و60% لعشر سنوات، و36% لعشرين سنة، وهذا ما يتوافق مع الدراسات الأخرى.
- إن أغلب الوفيات بالسرطان ناتجة عن النقائل البعيدة.
- لدى المرضى المصابين بمرض سريري، بيّن التحليل أن بعض العوامل قبل الجراحية إنذارية بالنسبة لمعدل الحياة و هذه العوامل السريرية هي (العمر أكبر من 45 سنة، جنس ذكر، ورم ذو أبعاد كبيرة، وجود آفات غدية عنقية يمكن جسها أو نقائل بعيدة)، ونسيجية (غزو وعائي، تمزق المحفظة).
- بينت الدراسة أن نوعين من العوامل المستقلة كانا إنذارين بالنسبة للحياة: العمر حين المعالجة البدئية، وامتداد المرض، أي حجم الورم الدرقي، وجود الآفات الغدية العنقية القابلة للجس، ووجود النقائل البعيدة.
- تسمح هذه العوامل الأربعة بتحديد 3 مجموعات من المرضى ذوي قيم بقاء على معدلات الحياة مختلفة.
- في المجموعة حيث جميع العوامل الإنذارية جيدة (العمر أقل من 30 سنة، حجم الورم < 40 ملم، غياب الآفات العقدية النقائلية، غياب النقائل البعيدة) هدفت المعالجة البدئية إلى شفاء المرضى، وهي تتضمن الاستئصال الجراحي الكامل للنسيج السرطاني، وأحياناً المعالجة الشعاعية الخارجية إذا بقيت قيمة CT قابلة للكشف بعد الجراحة.
- في المجموعة التي تتضمن المرضى الذين لديهم جميع العوامل الإنذارية جيدة باستثناء عامل، والذين ليس لديهم نقائل بعيدة، معدل النكس والوفاة بـ CMT أكثر ارتفاعاً.
- في هذه الحالات، يجب أن تكون المعالجة البدئية كاملة ما أمكن وتهدف إلى خفض خطورة النكس والمتابعة الدقيقة.
- تتضمن المجموعة الثالثة المرضى الذين يجب أن نطور لأجلهم طرق علاجية أخرى.

- إن معدل البقاء على قيد الحياة لـ 5-10 سنوات هي على التوالي 100% و85% في المجموعة الأولى، و26% و10% في المجموعة الثالثة.
- اعتبر إنذار الأشكال الإفرادية لوقت طويل أخطر من إنذار الأشكال العائلية.
- في الحقيقة، باستثناء NEM2b، تعزى هذه الاختلافات إلى فروق العمر وامتداد المرض حين المعالجة البدئية.
- لقيم الكالستونين CT بعد الجراحية أهمية إنذارية رئيسية. بعد المعالجة البدئية، يمكن اعتبار المرضى، اللذين لديهم اختباران سلبيان متواليان بالبنتاغاسترين، مرضى معافين و لم يتم الحصول على هذه النتائج إلا لدى 20% من المرضى المصابين بـ CMT السريري.
- في دراستنا على حوالي 5% من هؤلاء المرضى، وجدنا زيادة في قيمة CT، وهذا ما يشير إلى أهمية المتابعة المطولة. وبالتالي فإن قيمة CT القابلة للكشف تترجم استمرار النسيج التنشئي.
- كما لتطور قيمة ACE خلال المتابعة قيمة إنذارية هامة.

14-7 المعالجة البدئية لحالات CMT السريرية

14-7-1 الجراحة

- تشكل الجراحة المعالجة الأكثر فعالية لـ CMT. تتضمن استئصال الدرق الكامل مع تنظيف عقدي ثنائي الجانب. يستخدم نفس البروتوكول العلاجي لجميع الأشكال السريرية لـ CMT.
- يستطب استئصال الدرق الكامل في جميع الحالات، لأن الخلايا C لها توزع ثنائي الجانب ومنتشر في الدرق.
- أثبت وجود بؤر ثنائية الجانب للسرطان في 30% من الأشكال الإفرادية، ووجود إمراضية ثنائية الجانب في الخلايا C (فرط تنسج أو سرطان) في 100% من الأشكال العائلية عملياً.
- يمكن أن يكون المريض الذي يحمل CMT ذا ظهور إفرادي حالة دلالية لشكل عائلي.
- يستطب التجريف العقدي ثنائي الجانب لدى جميع المرضى الحاملين لـ CMT سريري. حتى المجموعات العقدية الطبيعية مجهرياً يجب استئصالها.

- في الحقيقة، وجدت آفات غدية نقائلية في الفحص النسيجي لدى 90% من المرضى الحاملين لــ CMT السريري، ولدى جميع الحاملين لآفات غدية قابلة للجس، ولدى 65% من الذين لا يحملون هذه الآفات.
- يتضمن التجريف العقدي:

1. تنظيفاً ثنائي الجانب للسلاسل الراجعة récuentielles، تكمل في حالة النقائل بتجريف المنصف العلوي والأمامي.
2. تنظيف الثلثين السفليين من السلسلة الوداجية-الأبهرية، ويجرى بالشق الأفقي عند الجراحة العنقية. في حالة الغزو، يجرى تجريف وداجي-أبهري كامل ومحافظ، يحترم العضلة القصّية-الترقوية-الخشائية والوريد الوداجي والعصب الشوكي.

- تحدد النظائر الدرقية الأربع بعناية وتفحص أثناء الجراحة، ويسهل ذلك بالتلوين بأزرق الميتيلين. إذا كانت مفرطة التنسج أو ورمية-غدية، يجرى استئصال نظيرٍ درقي كامل وتزرع قطع من النسيج نظير الدرقي في عضلة ساعدية؛ إذا بدت طبيعة تماماً، يمكن تثبيتها (في مكانها بواسطة مشبك) وتترك في مكانها.
- يتم البحث عن ورم القوائم بشكل منهجي قبل الجراحة. يجب إجراء هذا البحث بانتباه دقيق في حالة طفرة 634، وكذلك في حالة طفرة الإكسون 10، وCMT حتى ذي الظهور الإفرادي، لأن الأمر قد يتعلق بحالة NEM2a دلالية.
- في حال المعايرة البولية للكاتيكول أمينات و كانت طبيعية، فإن خطر نوبة فرط التوتر قبل الجراحي ضعيف جداً.
- عند إثبات وجود ورم قوائم، تجرى جراحته قبل استئصال الدرق.
- إذا كان أحد الكظرين طبيعياً، يجري أغلب الجراحين استئصال كظر أحادي الجانب.
- بالمقابل في حالة ورم القوائم ثنائي الجانب أو فرط التنسج في الجانب المقابل، يجرى استئصال كظر ثنائي الجانب؛ يتطلب استعاضة هرمونية قشر كظرية مباشرة، سيتم وصفها طيلة الحياة.

14-7-2 المتابعة بعد الجراحية

- توصف معالجة تعويضية بالليفوتيروكسين بعد استئصال الدرق الكامل. هدفها السواء الدرقي، وهذا ما يتم بمراقبة TSH على الأقل بعد شهرين من بدء المعالجة، ثم سنوياً.

- عند إجراء معايرة الكالسيتونين CT بعد 5 أيام من الجراحة، يمكن أن يستمر CT شاذاً بسبب عمر نصفه الجائل وكذلك عندما تكون القيم البدئية مرتفعة جداً، لوحظ عودة متأخرة للقيم إلى الحالة الطبيعية لدى بعض المرضى.
- كما للمركب ACE نصف عمر جائل يصل عدة أسابيع وبذلك، تجرى معايرة CT وACE بعد شهرين من الجراحة.
- عندما يصبح CT القاعدي غير قابل للكشف، يجرى اختبار البنتاغاسترين، وإذا كان CT غير قابل للكشف في فحصين متعاقبين للبنتاغاسترين، فإن احتمال شفاء المريض عالٍ.
- حتى بعد الجراحة التي يبدو أنها كاملة، تبقى قيمة CT مرتفعة لدى 80% من المرضى الخاضعين للجراحة ذوي CMT السريري، وفي هذه الحالات، لا يفيد إجراء اختبار البنتاغاسترين.
- إن قيمة CT هي المعيار الأوثق للتحقق من اكتمال الاستئصال الجراحي. بسبب حساسيته العالية حيث يمكن أن يكون مرتفعاً ومشيراً بالتالي إلى استمرار وجود نسيج سرطاني، قبل سنوات من إثبات وجود المقرات التنشئية بالطرق الأخرى.
- عند إمكانية كشف CT، يتم البحث عن بؤر تنشئية بواسطة إيكوغرافي العنق أو البطن، أو التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للعنق والصدر والبطن، وبالتصوير الومضاني العظمي و قد يكون من الصعب تفسير الشذوذات المكتشفة في مستوى العنق أو المنصف بواسطة الاستقصاءات.
- إن التصوير الومضاني باليود 131 غير مفيد، وقد استخدمت عدة واسمات في التصوير الومضاني: التاليوم 2.1، حمض الدي ميركابتو سوكسينيك، Pentalvent الموسوم بـــ Tc-99m، MIBG، أضداد ACE أو CT وحيدة النسيلة، ومماثلات السوماتوستاتين الموسومة بالإنديوم 111.
- في الحقيقة، إن أياً من هذه التقنيات ليس حساساً بشكل كافٍ لإثبات النقائل المجهرية.
- بُلغ عن نتائج واعدة حديثاً مع تقنية تستخدم أضداداً وحيدة نسيلة وثنائية النوعية ضد ACE وDTPA وDTPA ثنائي قسيمة موسوم بالإنديوم 111.
- إن القثطرة الوريدية الانتقائية مع المعايرة التدرجية للكالستيونين CT هي طريقة حساسة ونوعية عند إجرائها من قبل شعاعي خبير تستطب عندما تكون قيمة CT زائدة بشكل معتدل (على سبيل المثال بين 50 و500 بيكوغرام/مل)، وعندما لا يكشف التصوير عن أي نقيلة.

- يزيد حقن البنتاغاسترين أثناء القثطرة حساسية هذه القثطرة.
- يشير تدرج التركيز في الأوردة تحت الكبدية إلى وجود نقائل كبدية.
- يبرر وجود مدروجات في مستوى العنق والمنصف إعادة الجراحة. وهذا يسمح باستئصال البؤر التنشئية وغالباً بإنقاص كبير في قيمة CT، ولكن نادراً ما يسمح بوصولها إلى الطبيعي.
- يمكن أن يشير استمرار وجود قيمة عالية لـ CT إلى وجود إجراء معالجة شعاعية خارجية.
- إن هذه الاستراتيجية التي تجرب أن تعالج بالشكل الأكمل الداء العنقي–المنصفي ليست معتمدة من جميع السريريين، لأنه قد لوحظت، مع الوسائل العلاجية المحافظة بشكل أكبر، قيمة للبقاء على قيد الحياة لمدة 10 سنوات تصل لـ 86% لدى المرضى الذين لديهم قيمة الكالسيتونين CT بعد جراحية ممكنة الكشف دون دليل على وجود المرض.

14-7-3 المعالجة الشعاعية الخارجية

- إن المعالجة الشعاعية الخارجية ليست مستطبة في حالة عودة قيمة CT إلى الطبيعي بعد الجراحة، لأن هؤلاء المرضى يعتبرون في حالة شفاء كامل.
- لدى المرضى الحاملين لنقائل بدئية بعيدة، يجب تقدير استطباب المعالجة الشعاعية الخارجية بعناية؛ لأن هؤلاء المرضى قد يتوفون بسبب نقائلهم، ولكن المعالجة الشعاعية تستطيع أن تمنع التطور الورمي في مستوى العنق أو المنصف.
- على الرغم من أن المعالجة الشعاعية الخارجية اعتبرت غير فعالة في حالة CMT، لكن العديد من الدراسات قد بيّن فائدتها.
- في دراسة معهد Gustave-Roussy، أتت المعالجة الشعاعية الخارجية بمنافع لدى، مجموعتي مرضى على الأقل:

1. في حالة البقايا الورمية المجهرية بعد الجراحة غير الكاملة أو مستحيلة الإجراء، لدى هؤلاء المرضى، سمحت المعالجة الشعاعية الخارجية بالحصول على ثبات مديد، ولدى بعض المرضى تناقص في حجم الورم والواسمات الورمية.
2. في حالة قيمة الكالسيتونين CT المرتفعة بعد الاستئصال الجراحي الكامل مجهرياً، وأحياناً بعد تداخل موجه بالقثطرة الوريدية التدرجية وفي غياب النقائل البعيدة، لدى هؤلاء المرضى، قللت المعالجة الشعاعية خطورة النكس العنقي–المنصفي.

- سمحت الجراحة باستئصال الآفات المجهرية واجتثت المعالجة الشعاعية الخارجية بعد ذلك البؤر الورمية المجهرية.
- بشكل عام، لا تصبح قيمة CT وACE طبيعية إلا بعد المعالجة الشعاعية الخارجية، ولكن لوحظ غالباً تناقص بطيء وتدريجي في قيمتها.

14-8 المتابعة على المدى الطويل

14-8-1 بروتوكول المراقبة

- بعد المعالجة البدئية، يجرى استقصاء تطوري كل 6 أشهر لمدة سنتين ثم كل سنة. يتضمن معايرة CT وACE، اللذين ستقود قيمتها إلى إجراء الفحوص الشكلية (المورفولوجية).
- يزداد احتمال إثبات النكس كلما ارتفعت قيمة CT و ACE. وبالتالي عندما تكون الواسمات مرتفعة، يمكن إجراء البحث عن النكس الموضعي- المحلي أو البعيد حين استقصاء أول بواسطة فحص الطبقي المحوري أو بالرنين المغناطيسي للعنق، والصدر، والبطن، وإيكوغرافي كبدي، وتصوير ومضاني عظمي.
- يمكن أن يستطب إجراء قثطرة وريدية تدرجية مع معايرة الكالسيتونين CT وفحص تصويري ومضاني مع أضداد ثنائية النوعية في حال طبيعية الفحوص السابقة.
- في حال سلبية جميع هذه الفحوص، تتضمن المراقبة الاعتيادية، علاوة على الفحص السريري، إجراء تصوير ومضاني عظمي، وإيكوغرافي عنقي وبطني، وأحياناً تصويراً طبقياً محورياً للصدر كل سنة.
- في حال الأشكال العائلية، يستقصى ورم القوائم وفرط نشاط جارات الدرق سنوي، ولاسيما عندما يتعلق الأمر بـــ NEM2a مرتبط بطفرة 634.
- تتوافق قيمة CT القابلة الكشف مع الحياة المديدة التي تبقى فيها قيمة CT ثابتة أو تزداد ببطء.
- يمكن أن تتأرجح قيمة CT على المدى القصير بين 20-30% أو أكثر.
- في بين المرضى الذين لديهم CT ممكن الكشف، تترافق القيمة المرتفعة لـــ ACE والزيادة في هذه القيمة خلال المعايرات المتتالية بتطور المرض.

- بشكل عام يترافق نقص قيمة CT الملاحظ لدى بعض المرضى بزيادة ملحوظة وسريعة في قيمة ACE وتقدم ورمي سريع.

14-8-2 النكس المنطقي الناحي

- إن معالجة النكس المنطقي الناحي هي جراحية قبل كل شيء. يبحث استقصاء الامتداد عن النقائل البعيدة، ويحدد التوضع الدقيق للبؤر الورمية العنقية.
- يمكن أن تكون القثطرة الوريدية مع المعايرات التدرجية لـ CT مفيدة، وكذلك التصوير الومضاني مع أضداد ثنائية النوعية.
- تعتمد طبيعة العمل الجراحي على الجراحات السابقة ونوع النكس: في حال الاستئصال الجراحي البدئي الكامل، يجرى الاستئصال الجراحيٍ للبؤر التنشئية، في حال الجراحة البدئية غير الكاملة، يجرى البروتوكول الجراحي كاملاً.
- يلي إعادة الجراحة معالجة شعاعية خارجية إذا بقيت الواسمات الورمية مرتفعة بعد فترة طويلة من التداخل الجراحي.

14-8-3 النقائل البعيدة

14-8-3-1 المظهر السريري والتطور

- إن النقائل البعيدة هي السبب الأساسي للوفاة من CMT. و نصفها موجود حين المعالجة البدئية. وهي بشكل عام متعددة عند اكتشافها في مستوى كل عضو مصاب، مع إصابة مزامنة لأعضاء عديدة، ولاسيما الكبد والرئتين والهيكل العظمي.
- إن النقائل الرئوية هي عقدية كبيرة أو صغيرة، وبشكل عام منتشرة. النقائل العظمية حالة للعظام أو مكثفة للعظام كما تبدو بالإيكوغرافي، ومفرطة التثبت بالتصوير الومضاني العظمي.
- للنقائل العظمية غالباً مظهر وعائي ورمي-كاذب بالإيكوغرافي، مما يجب اعتباره مميزة في سياق CMT.
- إن نسبة البقاء على قيد الحياة بعد اكتشاف النقائل 51% لمدة سنة، و26% لـ 5 سنوات، و10% لـ 10 سنوات.

- تقدر التطورية بمعايرة الواسمات الورمية (CT وACE)، وبشكل خاص بواسطة الفحوص الشكلية (المورفولوجية) التي تجرى بعد عدة أشهر.

14-8-3-2 *معالجة النقائل البعيدة*

- المعالجات العرضية مفيدة دائماً. على سبيل المثال الإسهال الحركي.
- تستطب الجراحة العظمية في حالة الاختلاطات العظمية أو الاختلاطات العصبية، وفي حالة الخطورة المرتفعة لهذه الاختلاطات، ويمكن أن تستطب الجراحة في حال النقيلة المفردة أو النقائل السائدة وقليلة العدد في مستوى الرئتين أو الكبد أو الدماغ.
- إن نقائل CMT عديدة غالباً، وعندما تبدو قليلة العدد وذات حجم هام، فإنها تكون غالباً مترافقة بنقائل صغيرة الحجم لا تثبتها الفحوص المورفولوجية قبل الجراحية.
- تستطب المعالجة الشعاعية الخارجية في حالة النقائل العظمية غير القابلة للجراحة، ولاسيما المتوضعة في مستوى الفقرة، أو قاعدة القحف، أو في قطعة عظمية تعرض لخطر العجز الوظيفي.
- تحرض المعالجة الشعاعية الخارجية تركيناً سريعاً للآلام العظمية وإعادة تكلس أبطأ للنقائل.
- يمكن أن تكون المعالجة الشعاعية الخارجية مستطبة في حالة النقائل الدماغية. في هذه الحالات، تستخدم البروتوكولات المعيارية للتشعيع.
- إن صم L'embolisation النقائل العظمية، مع حقن اسمنت أحياناً، ولاسيما في مستوى الفقرات، فعالٌ بالنسبة للآلام ويمكن تكراره.
- لا فائدة للتشعيع الاستقلابي بواسطة اليود 131 أو MIBG الموسوم باليود 131 وتستطب المعالجة الكيماوية الجهازية في حالة النقائل التطورية.
- كان الدوكسوروبيسين العقار الأكثر استخداماً في حالة CMT النقائلي. عند استخدامه في المعالجة الكيماوية الوحيدة بجرعة عالية (45-75 mg/m2 كل 3-4 أسابيع)، فإن قيمة الاستجابة أقل من تلك المبلّغ عنها في البداية، ومن المحتمل أن 20% من CMT النقائلية تستجيب لهذه المعالجة.
- إن جميع الاستجابات الملاحظة جزئية وعابرة، ولا تدوم سوى بضعة أشهر. إن قيمة الاستجابة لـ Cisplatine أقل بـ 15%، حتى مع جرعات كبيرة (120-75 mg/m2 كل 4-3 أسابيع). ولم تسمح مشاركة الدوكسوروبيسين مع Cisplatine أو مع عقارات

أخرى بالحصول على استجابة أعلى من تلك التي حصل عليها مع الدوكسوروبيسين لوحده/ ولكن سمية هذه المشاركات أكبر.

- بما أن CMT ورم غدي صماوي عصبي متمايز، فقد استخدمت عقارات فعالة في الأورام الغدية الصماوية المتمايزة في مواقع أخرى لدى المرضى المصابين بـــ CMT النقائلي.
- لوحظت استجابات مع ETOPOSIDE، وهذا ما لم يؤكد بدراسة أخرى.
- اكتشف أن مشاركة 5–فلوروپوراسيل والداكاربازين أو تبادل هذه المشاركة مع مشاركة –فلوروپوراسيل والستربتوزوتوسين فعالة في دراسات شملت عدداً محدوداً من المرضى.
- الأمر نفسه بالنسبة لمشاركة السيكلوفوسفاميد، والفينكريستين والداكاربازين. وهذه المعالجات حالياً هي المعالجات الأكثر فاعلية والأقل سمية.
- قيمة الاستجابة الورمية من رتبة 30%، مع تحسنات عرضية تشاهد لدى ثلثي المرضى المعالجين ولكن لا ينبغي إعطاء هذه المعالجات إلا لدى المرضى الحاملين لنقائل بعيدة تطورية.
- ليس للإنترفيرون ألفا 2 والإنتركولين 2 أي تأثير مفيد. و إن تأثير مماثلات السوماتوستاتين غير دائم وعابر على الإسهال.

14-9 الاستقصاء العائلي

14-9-1 التصرف العلاجي

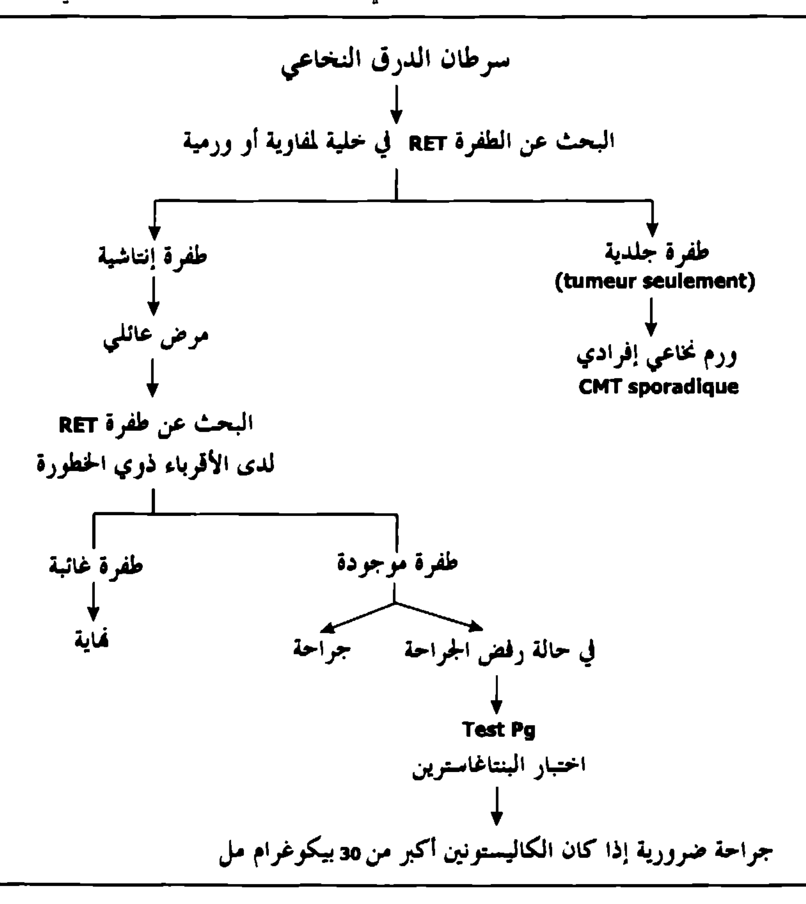
- بما أن CMT العائلي ينتقل بواسطة صبغي جسدي مسيطر، فإن لكل قرابة من الدرجة الأولى بالنسبة للمريض احتمال 50% أن يكونوا حاملين لجينة الاستعداد المسبق.
- أجري استقصاء الأشكال العائلية في البداية بواسطة اختبارات البنتاغاسترين لدى أقرباء المريض من الدرجة الأولى. ثم بدراسات الربط عندما تبدي العائلات استعدادها لإعطاء المعلومات، وحالياً بواسطة البحث المباشر عن طفرات RET في DNA الخاص بالخلية اللمفية.
- يسمح الاستقصاء المبكر للمرض بواسطة الاستفسار العائلي بمعالجته في مرحلة تستطيع فيها الجراحة أن تشفي أغلب المرضى وبالعكس، لا تسمح معالجة السرطانات السريرية بتطبيع قيمة الكالسيتونين CT، الذي يشير إلى الشفاء الكامل، إلا لدى 20% من المرضى.

- يتضمن استقصاء المرضى بواسطة CMT حالياً البحث المباشر عن طفرة إنتاشية في جينة RET في DNA الخاص بالخلية اللمفاوية.
- يجب إجراء هذا البحث لدى جميع المرضى المصابين بـــ CMT، حتى في غياب السوابق العائلية، لأن نسبة حدوث الطفرات de novo حوالي 10% من حالات NEM2a، وإن 5% من حالات CMT هي في الحقيقة وراثية.
- عند التعرف على طفرة، يتم البحث عنها لدى جميع الأقرباء من الدرجة الأولى، ويفضل قبل عمر 60 سنة.
- يجرى هذا البحث بشكل مستقل بناء على سحوبات دموية مختلفة.
- في عائلة ذات طفرة مشخصة، يكون الأشخاص غير الحاملين لهذه الطفرة خطر تطوير CMT مماثل للسكان العاديين.
- في العائلات المصابة بـــ NEM2a، تتضمن العناية بحاملي الطفرة إما إجراء اختبار البنتاغاسترين واستئصال الدرق عندما تكون قيمة CT المحرض غير طبيعية (> 30 بغ/مل)، أو يفضل استئصال الدرق الوقائي بشكل رئيسي، منذ إثبات طفرة RET، أي ابتداء من عمر 10-5 سنوات.
- إن اختبار البنتاغاسترين الذي يجرى حين الاستشارة الأولى قبل عمر 10 سنوات مضطرب لدى 80% من المرضى ذوي الاستعداد المسبق لـــ NEM2a. من بين هؤلاء المرضى المستقصين باختبار البنتاغاسترين، كان لدى أكثر من ثلاثة أرباعهم CMT، ولدى 10% آفات غدية نقائلية.
- أثبت وجود بؤر سرطان لبي لدى أشخاص من عائلة مصابة بـــ NEM2a وحاملين لطفرة وخضعوا للجراحة، في حين كان اختبار البنتاغاسترين قبل الجراحي طبيعياً أو لم يبد سوى زيادة ضعيفة في قيمة الكاسيتونين CT.
- بالعكس، كان لدى 5-15% من المرضى من السكان العاديين استجابة شاذة لاختبار البنتاغاسترين بسبب إمكانية حدوث فرط تنسج الخلايا C لدى المرضى المصابين بإمراضيات درقية متنوعة.
- يوضح وجود سلبيات كاذبة وإيجابيات كاذبة فائدة البحث المباشر عن طفرات RET في DNA الخاص بالخلية اللمفاوية.

- لدى الأطفال الصغار الحاملين لطفرة RET، تدور المناقشة حول خطر الجراحة مقارنة بخطر تطور CMT.
- بالنسبة لجراح متمرس، فإن الخطر الجراحي لدى الطفل الصغير ليس أكبر من الخطر لدى البالغ.
- من السهل موازنة المعالجة بالليفوتيروكسين، مما يعطي تطوراً طبيعياً للطفل، دون عقابيل على المدى الطويل.
- إن الأطفال متحفظون بشكل خاص تجاه الإجراء المتكرر لاختبارات البنتاغاسترين، ولهذا الاختبار قيم سلبية كاذبة وإيجابية كاذبة، كما رأينا سابقاً.
- تقترح هذه المعطيات بقوة أنه يجب إجراء التداخل الجراحي منذ إثبات وجود الطفرة. إن اختبار البنتاغاسترين إيجابي غالباً منذ إجرائه الأول، قبل عمر 10 سنوات.
- لدى الأطفال المصابين بـ NEM2b، يجرى استئصال الدرق منذ التشخيص، ويفضل في السنوات الأولى من الحياة.
- في بعض العائلات الحاملة لـ CMT العائلي، فإن CMT أقل عدوانية وتجرى الجراحة عندما يصبح اختبار البنتاغاسترين شاذاً (CT المحرض أكبر من 30 بيكوغرام/مل)، وهذا ما يمكن أن يحدث في العقد الثالث أو الرابع. وهذه بشكل خاص حالة الأشخاص الحاملين لطفرة RET في الكودونات 768 أو 804.
- لدى الأشخاص الحاملين لطفرة RET في مستوى الكودون 634، وأيضاً في حالة طفرة الإكسون 10 وNEM2b ، يجرى البحث عن ورم القوائم (أو فرط نشاط جارات الدرق) قبل الجراحة، ثم كل سنة، لأنه يظهر في أغلب الأحيان بعد CMT. عند اكتشاف ورم قوائم، يُخضع للجراحة قبل CMT.
- تحدث الطفرات الإنتاشية في جينة RET لدى حوالي 10% من الأشخاص المصابين بـ NEM2a. يمكن أن يكون CMT الذي يحدث بعد عمر 40 سنة الحالة الدلالية لـ CMT عائلي.
- يجب أن يتم البحث عن طفرة إنتاشية في جميع الحالات الدلالية، حتى في غياب السوابق العائلية.
- عندما يتم إثبات وجود طفرة RET، يجرى البحث عنها لدى جميع أقرباء الدرجة الأولى.

- عدم إثبات وجود طفرة إنتاشية RET لا يستبعد تماماً الشكل الوراثي، لأنه في حوالي 10% من حالات CMT العائلي، لم تكتشف أي طفرة.
- في الحالات الأخرى، قد يتم البحث عن طفرة RET في النسيج الورمي للحالات الدلالية و عند إثبات وجود طفرة في النسيج الورمي وعدم وجودها في المستوى الإنتاشي، يمكن اعتبار CMT إفرادياً. في حال عدم اكتشاف طفرة، يستقصى الأقرباء من الدرجة الأولى باختبارات البنتاغاسترين.

الجدول 14-3 :الاستقصاء الوراثي عن سرطان الدرق النخاعي



14-9-2 معالجة المرض قبل التظاهر السريري

- تقوم معالجة المرض قبل التظاهر السريري على استئصال الدرق الكامل مع تجريف ثنائي الجانب للسلاسل الراجعة. ونذكر بأن البحث عن ورم قوائم ومعالجته أمر منهجي قبل الجراحة الدرقية.
- يتضمن الفحص النسيجي المرضي إجراء مقاطع تسلسلية مع فحص مناعي نسيجي كيميائي باستخدام أضداد الكاسيتونين CT، للبحث عن فرط تنسج الخلايا C، و بؤر السرطانات الدقيقة، والنقائل العقدية.
- تتضمن المتابعة الجراحية اختبار البنتاغاسترين بعد 5 أيام من الجراحة ثم كل شهرين. البحث عن ورم القوائم وفرط نشاط جارات الدرق سنوي في حالة طفرة 634.

14-10 خاتمة

- إن سرطان لب الدرق نادر.
- معالجته جراحية قبل كل شيء، ولكن نادراً ما يتم الحصول على شفاء في حالة الشكل القابل للكشف سريرياً.
- يسمح البحث عن طفرة RET في DNA الخاص بالخلية اللمفاوية باستقصاء للأشخاص المهيئين مسبقاً قبل ظهور السرطان، وهذا ما يؤمن الشفاء الحاسم في أغلب الحالات.

الأورام النادرة

15-1 ليمفوما الدرق

- إن ليموفات الدرق البدئية نادرة: تمثل حوالي 2% من الليمفومات خارج العقدية وأقل من 5% من الأورام الخبيثة للدرق. تحدث لدى الأشخاص في المسنين، مع ذروة حدوث في العقد الرابع، نسبة رجل/امرأة تساوي الثلث.

15-1-1 التشخيص

- تظهر لمفوما الدرق عملياً كورم غير مؤلم يكبر حجمه بسرعة، ويترافق في ثلث الحالات بأعراض انضغاطية.
- الكتلة متثبتة غالباً بالنسج المجاورة. كما توجد آفات غدية أحادية أو ثنائية الجانب لدى نصف المرضى. الإصابة السريرية البعيدة قليلة الحدوث.
- يوجد دراق قديم معروف لدى حوالي 20% من المرضى. يوجد قصور الدرق لدى 40% من المرضى. حيث يمكن أن يكون ناتجاً عن التهاب درق مناعي ذاتي أو عن تدمير النسيج الدرقي الطبيعي بواسطة الليمفوما.
- الكتلة المجسوسة صلبة ناقصة الصدى بالايكوغرافي، وتكشف غالباً عن مظهر مميز كيسي-كاذب و غير متناظر، لا تثبت الواسم في التصوير الومضاني الدرقي.
- يعطي التصوير الطبقي المحوري والتصوير بالرنين المغناطيسي نتائج متشابهة تتعلق بوجود الداء وغزو العقد السطحية.

15-1-2 الإمراضية

- يجب تمييز ليمفوما الدرق البدئية عن الليمفومات المعممة المترافقة بغزو درقي. يمكن أن يسمح الفحص السريري لناتج البزل بالإبرة الدقيقة بتمييز التكاثر اللمفاوي عن التكاثر الظهاري.
- قد يكون التمييز بواسطة الفحص الخلوي بين الليمفوما والتهاب درق Hashimoto صعباً. ولذلك من الضروري دائماً إجراء خزعة جراحية من أجل التشخيص النسيجي ومعرفة النمط الظاهري للغلوبولينات المناعية والكيمياء النسيجية المناعية.
- تسمح الكيمياء النسيجية المناعية بالتعرف على التكاثرات نظيرة اللمفاوية، الإيجابية بالنسبة لمستضد الكريات البيض المشترك، وتمييزها عن سرطان الدرق اللامصنع، والسرطانات صغيرة الخلايا، كالسرطانات اللبية، والسرطانات الجريبية قليلة التمايز، والنقائل تحت الدرقية.
- وفق التصنيف العالمي (Working Forulation)، فإن أغلب الليمفومات الدرقية البدئية ذات نمط منتشر وكبيرة الخلايا، أو نمط B، أو ذات منشأ مركز-جريبي.
- الإنذار أفضل في حالة البنية العقدية منه في حالة الليمفوما المنتشرة.
- في الكيمياء النسيجية المناعية، فإن جميع هذه اللمفومات إيجابية عملياً بالنسبة لواسمات الخلايا اللمفاوية B.
- إن أحادية نسيلة السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية دليل هام يشير إلى وجود لمفوم خبيث، ويسمح بتمييزه عن التهاب الدرق المناعي الذاتي.
- تتطور أغلب اللمفومات البدئية اعتباراً من التهاب درق مناعي ذاتي، كما يدل على ذلك وجود الأضداد المصلية للتيروغلوبيولين والبيروكسيداز والمظهر النسيجي لالتهاب درق Hashimoto في النسيج حول الورمي عند فحصه.
- يعطي التهاب الدرق المناعي الذاتي المظهر النسيجي "لنسيج نظير لمفي مترافق مع مخاطي" (Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT) ويمكن اعتبار بعض لمفومات الدرق الخبيثة لمفومات MALT.
- تتميز هذه اللمفومات بدرجة خباثة ضعيفة، ونمو بطيء، وميل للنكس في مواضع أخرى "MALT"، كالجهاز الهضمي أو التنفسي، أو التيموس، أو الغدد اللعابية.

- بُلغ عن بعض حالات داء Hodgkin الدرقي البدئي. شكلها النسيجي هو التصلب العقدي كما وصفت أيضاً حالات من ورم المصوريات الدرقية.

15-1-3 المعالجة

- من الضروري استقصاء الامتداد الدقيق لتقدير أمر المعالجة.
- إن المرضى المصابين باللمفومات الدرقية مسنّون غالباً، وفي حالة عامة سيئة، وربما يحتاجون إلى معالجة عاجلة. مما يجعل من المستحيل إجراء استقصاء كامل للامتداد.
- يتضمن استقصاء الامتداد الفحص السريري، وتعداد الصيغة الدموية، ومعايرة LDH وبيتا 2 ميكروغلوبيولين، واستقصاء الوظائف الكبدية والخزع العظمي- النخاعي، والفحص بالتصوير الطبقي المحوري للعنق والصدر والبطن، وخزع جميع الآفات المشكوك بها.
- يتم البحث عن إصابة فتحة Waldeyer والجهاز الهضمي بواسطة الفحوص الشعاعية والتنظيرية.
- يعالج الداء المنتشر بمشاركة المعالجة الشعاعية والكيميائية. في حالة الداء المتوضع، يمكن استخدام ثلاث طرائق علاجية.
- غالباً ما تعالج الأورام الصغيرة في البداية بواسطة الجراحة كما هي حال السرطانات الدرقية البدئية. لأن الاستئصال الجراحي الواسع غير مفيد.
- في الحقيقة، يجب معالجة المرضى المصابين بليفوما الدرق بواسطة المعالجة الشعاعية والكيميائية مهما كان امتداد الجراحة.
- تعطى المعالجة الإشعاعية الخارجية جرعة كلية تبلغ 40 GY في 20 جلسة و4 أسابيع إلى العنق والمنصف.
- إن حوالي ثلث المرضى الحاملين لليمفوما، ذات ظهور متوضع في مستوى العنق وعولجت بالمعالجة الشعاعية حصراً، تنكس حالتهم بظهور أورام بعيدة، وبشكل عام في السنة الأولى بعد اكتشاف المرض.
- تقوم المعالجة الكيميائية على أساس الدوكسوروبيسين. وهي عبارة عن 3-6 دورات من CHOP (الدوكسوروبيسين 50 mg/m2 اليوم الأول، سيكلوفوسفاميد 750 mg/m2 اليوم الثاني، الفينكريستين 1.4 mg/m2 اليوم الأول، البريدنيزون 40 mg/m2/يوم (الأيام 1-5) كل 3 أسابيع.

- لدى أغلب المرضى كتلة عنقية كبيرة الحجم، وذلك عامل إنذار سيئ من أجل السيطرة الموضعية بالمعالجة الكيميائية وحدها.
- يجب إجراء مشاركة المعالجة الكيميائية ذات أساس الأنتراسيكلين والمعالجة الشعاعية لدى جميع المرضى اللذين لديهم ليمفوما درقية في المرحلة II-I، باستثناء الذين حالتهم غير ثابتة أو ذوي العمر المبكر جداً، والذين لا يمكن أن نجري لهم سوى المعالجة الشعاعية.
- في بعض الدراسات، سمح هذا النمط من المشاركة بالحصول على فترات حياة طويلة الأمد كادت تبلغ 100%.

15-2 الأورام الأخرى النادرة للدرق

15-2-1 كثرة المُنسجات اللانغرهانسية

- وصفت حالات نادرة للإصابة الدرقية لدى بعض المرضى المصابين بكثرة المنسجات الخبيثة.
- تسمح المعالجة الكيميائية المستخدمة للأنتراسيكلين بالحصول على معافاة مديدة لدى أغلب المرضى.

15-2-2 كثرة المنسجات الجيبية مع الآفات الغدية

(أو داء Rosai-Dorfman)

- يحرض هذا المرضَ التهاب درق أو مرض خبيث. إن وجود منسجات إيجابية للبروتين S100 وتفاعلات قوية للخلايا المنسجية هي الميزات النسيجية الرئيسية.
- يترافق دراق غير منتظم بشكل عام مع آفات عقدية عنقية كبيرة الحجم.
- في أغلب الحالات، يتراجع المرض عفوياً. في بعض الحالات، يتطور المرض، وقد يكون مهلكاً. في هذه الحالات يمكن أن تكون المعالجة الكيميائية بالأنتر اسيكلين فعالة.

15-2-3 الساركومات الليفية البدئية للدرق

- أورام نادرة للدرق قد يكون من الصعب تميزها عن سرطان الدرق اللامصنع. والأمر نفسه بالنسبة للساركومات الوعائية. تعالج هذه الأورام كمعالجة سرطانات الدرق اللامصنعة.

15-2-4 أورام الدرق المسخية Tératomes de la thyroide

- يجب تمييز نوعين من أورام الدرق المسخية.
- لدى الأطفال الصغار جداً الأورام المسخية خلقية غالباً وتتألف من نسج ناضجة وكيسية: وهي حميدة، وتعالج باستئصال الدرق الكامل، تليه معالجة تعويضية بالهرمونات الدرقية.
- لدى الأطفال الأكبر عمراً ولدى البالغين، تتركب الأورام المسخية من النسيج الظهاري العصبي ذي المنشأ النسيجي غير المعروف جيداً. وهي سرطانات عدوانية جداً، مع نقائل عقدية ورئوية. تعالج بمشاركة الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية.

15-2-5 النقائل داخل الدرقية

- يتم إثبات وجود النقائل المجهرية داخل الدرقية بشكل شائع أثناء تشريح جثة الأشخاص المصابين بالسرطان يمكن أن تكون العقدة الدرقية كاشفة لورم حادث في أحد الأعضاء المجاورة، ولكنها لا تطرح عادة أي مشكلة تشخيصية.
- إن اكتشاف ورم بشراني أو عصبي-غدي صمي من دون وجود نقطة بدء معروفة يدعو لإجراء تصوير طبقي محوري للعنق واستقصاء تنظيري داخلي.
- يمكن أن يطرح اكتشاف عقدة درقية لدى مريض عولج بسبب سرطان الكلية أو الثدي أو القولون أو الميلانوما مشكلة تشخيصية.
- يمكن أن يوجد فاصل يصل إلى عدة سنوات بين معالجة السرطان واكتشاف العقدة الدرقية. ويمكن أن تكون العقدة الدرقية هي النقطة الوحيدة المعروفة.
- في هذه الحالات، يمكن أن يسمح البزل بالإبرة الدقيقة بوضع التشخيص، ولكن يجرى الاستئصال الجراحي غالباً.
- قد يكون التشخيص النسيجي صعب ويتطلب فحصاً مناعياً- نسيجياً.
- إن سلبية الوسم بضادات التيروغلوبيولين والكالسيتونين هي دليل يشير إلى طبيعة العقدة النقائلية.
- إن اكتشاف نقيلة داخل درقية هو عنصر إنذار سيئ، وبالتالي يجرى استقصاء كامل، ويعالج هؤلاء المرضى كمعالجة المرضى الذين لديهم نقائل في مواقع أخرى.



المراجع

1. BURATTI L, BAMBINI G, BRECCIA M, PINCHERA A. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. J Clin Endocrinol Metab 1987,64 : 849-855.
2. BELFIORE A, GIUFFRIDA D, LAROSA GL, IPPOLITO 0, RUSSO G, FIUMARA A, VIGNERI R, FILETTI S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh) 1989,121: 197-202.
3. BELFIORE A, GAROFALO MR, GIUFFRIDA D, RUNELLO F, FILETTI S, FIUMARA A, IPPOLITO 0, VIGNEHI R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990, 70 : 830-835.
4. BELFIORE A, LA ROSA GL, LA PORT A GA, GIUFFRIDA D, MILAZZO G, LUPO L, REGALBUTO C, VIGNERI R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992,93: 363-369.
5. CAPLAN RH, KISKEN W A, STRUTT PJ, et al. : Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: A cost-effective diagnostic plan. Postgrad Med 1991, 90 : 183-190.
6. CARUSO D, MAZZA FERRI EL : Fineneedle aspiration in the management of thyroid nodules. Endocrinologist 1991, 1 : 194-202.
7. COMPAGNO J, OERTEL JE : Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. Am J Clin Patho11980, 74: 1-11.
8. DEGROOT LJ, REILLY M, PINNAMENENI K, REFETOFF S : Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease. Am J Med 1983, 74 : 852-862.
9. FARBOTA LM, CALANDRA DB, LAWRENCE AM, P ALOY AN E : Thyroid carcinoma in Graves'disease. Surgery 1985, 98: 1148-1152.
10. GHARIB H, GOELLNER JR: Fineneedle aspiration or the thyroid: An appraisal. Ann Intern Med 1993, 118 : 282-289.
11. GIUFFRIDA D, GHARIB II. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med 199.5, 99 : 642-650.
12. GOELLNER JR, GHARIB II, GRANT CS, JOHNSON DA : Fine-needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. Acta Cyto11987, 31 : 587 -590.
13. HALES JB, McELDUFF A, CRUMMER P, CLIFTON-BLIGH P, DELBRIDGE L, HOSCHL R, POOLE A, REEVES TS, WILMSS-HURSY IE, WISEMAN J: Does Graves'disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab 1992, 75 : 886889.
14. HAMBURGER 11, HUSAIN M, NISIIIY AMA R, NUNEZ C, SOLOMON D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. Arch Pathol Labmed 1989, 113: 1035-1041.
15. HAMBURGER JI. Extensive personal experience. Diagnosis of thyroid nodu les by fine needle biopsy: use and abuse. J Clin Endocrinol Metab 1994, 79 : 335339.
16. HAMBURGER JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously func tioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1980,50: 1089-1093.
17. HAMMING JF, GOSLINGS BM, VAN STEENIS GJ, VAN RA VENSW AA Y CLAASEN H, HERMANS J, VAN DE VELDE CJH. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med 1990, 150: 113-116.
18. HANNEQUIN P, LIEHN JC, MAES B, DELISLE MJ. Multivariate analysis in solitary cold thyroid nodules for the diagnosis of malignancy. Eur J. Cancer 1988,24: 881-888.
19. HOFFMAN GL, THOMPSON NW, HEFFRON C: The solitary thyroid nodule: A reassessment. Arch Surg 1972, 105: 379-385.
20. HOLM LE, BLOMGREN H, LOWHAGEN T, Cancer risks in patients with chronic auto immune thyroiditis. N Engl J Med 1985, 312 : 601-604.
21. LIVRAGHI T, P ARACCHI A, FERRARI C, BERGONZI M, CARA V AGLIA G, RAINERI P, VETTORI C : Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Radiology 1990, 175 : 827-829.
22. LOWHAGEN T, WILLEMS JS, LUNDELL G, SUNBLAD R, GRANBER PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. World J Surg 1981, 5 : 61-73.
23. MARCOCCI C, GOLIA F, BRUNOBOSSIO G, VIGNALI E, PINCHERA A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1994,78: 818823.

24. MARTINO E, MURTAS ML, LOVISELLI A, PIGA M, PETRINI L, MICCOLI P: Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. Surgery 1992, 112: 1161-1165.
25. MASSIN JP, PLANCHON C, ACCARD JL, PEREZ R. Discordances scintigraphiques entre Ie technetium 99lli et l'iode 131 dans J'etude des nodules thyro'idiens. Nouv. Presse Med (Paris) 1977,6: 97100.
26. MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993,328 : 553-559.
27. MONZANI F, LIPPI F, GOLETTI 0, DEL GUERRA P, CARACCIO N, LIPPOLIS PV, BASCHIERI L, PINCHERA A : Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. J Clin EndocrinolMetab 1994, 78: 800-804.
28. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT W A : Grosss and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955, 15: 1270-1280.
29. PACINI F, ANTONELLI A, LARI R, GASPERINI L, BASCHIERI L, PINCHERA A. Unsuspected parathyroid cysts diagnosed by measurement of thyroglobulin and parathyroid hormone concentrations in fluid aspirates. Ann Int Med 1985,102: 793-794.
30. PACINI F, ELISEI R, DICOSCIO GC, ANELLI S, MACCHIA E, CONCETTI R, MICCOLI P, ARGANINI M, PINCHERA A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. J Endocrinol Invest1988, 11 : 107-112.
31. PACINI F, FONTANELLI M, FUGAZZOLA L., ELISEI R, ROMEI C, DI GOSCIO G, MICCOLI P, PINCHERA A. Routine Measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin EndocrinolMetab 1994,78: 826-829.
32. PACINI F, FUGAZZOLA L, LIPPI F, CECCARELLI C, CENTORI R, MICCOLI P, ELEISI R, PINCHERA A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992, 74: 1401-1404.
33. RIEU 31, LAME MC, RICIIARD A, LISSAKB, SAMBORTB, VUONG-NGOC P, BERROD JL, FOMBEUR JP : Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf) 1995,42: 453457.
34. SHAPIRO SJ, FRIEDMAN NB, PERZIK SL. CATZ B : Incidence ofthyroid carcinoma in Graves'disease. Cancer 1970, 26: 1261-1270.
35. AKSLEN LA, MYKTNG AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumor classification and prediction of tumour progress. Virchows Arch (A) 1992,421 : 17 -23.
36. BAUDIN E, TRA V AGLI IP, ROPERS I, MANCUSI F, MANCUSI G, CAILLOU B, LUMBROSO 1, PARMENTIER C, SCHLUMBERGER M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the CllstaveRoussy Institute experience (en preparation).
37. BRENNAN MD, BERCSTRAHL E1, VAN HEERDEN JA, Mac CONAHEY WM. Follicular thvroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial mani festations, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc 1991, 66 : 11-22.
38. BRONNER MP, LIVOLSI VA. Oxyphilic (Askanazy/Hurthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior. Surg Patho11988, 1 : 137-150.
39. CARCANGIU ML, STEEPER T, ZAMPT C, ROSAI 1. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. Am J Clin Patho11985,83 : 135-158.
40. CARCANCIU ML, ZAMPI G, PUPI A, CASTAGNOL! A, ROSAI 1. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 1985,55 : 805-828.
41. CARCANGIU ML, ZAMPT G, ROSAT 1. Poorly differentiated « insular » thyroid carcinoma. A reinterpretation of Lan ghans « wuchernde Struma». Am I Surg Patho11984,8 : 655-668.
42. CHANIKC, ROSAI 1. Follicularvariant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. Am .I SurgPathol1977,1 : 123-130.
43. CHAN IKC, SAW D. The grooved nucleus: a useful diagnostic criterion of papillary carclnoma of the thyroid. Am I Surg Patho11986, 10: 672-679.
44. DE MICCO C, RUF J, CARAYON P, CHRESTIAN MA, HENRY IF, TOGA M. Immunohistochemical study of thyroglobulin in thyroid carcinomas with monoclonal antibodies. Cancer 1987, 59: 471-476.
45. DONCHI R, LONGONT A, PILOTTI S, MICHIELI P, DELLA PORTA C, PIEROTTI MA. Cene pEj3 mutations are restricted to poorly di fferentiated and undifferentiated carcinomas of the thyrold gland. .I Clin Invest 1993, 91 .17.53-1760.
46. EDIS A1. Natural history of occult thy roid cancer. In : Radiation Associated Thyrold Carcinoma. De Groot LJ, Frohm LA, Kaplan EL (eds). Grune and Stratton, New-York, 1987, pp. 155160
47. EVANS HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Patho11986, 85 : 7780.
48. EVANS HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: a study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. Am J Surg Pathol 1987, 11 : 592-597.
49. FAGIN JA, MATSUO K, KARMAKAR A, CHEN DL, TANG SH, KOEFFLER HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. J Clln Invest 1993, 91 : 179-184.
50. FELDMAN PS, HORVATH E, KOVACS K. Ultrastructure of three Hurthle cell tumors of the thyroid. Cancer 1972, 30 : 1279-1285.

51. FISHER ER, KIM WS. Primary clear cell thyroid carcinoma with squamous features. Cancer 1977,39 : 2497 -2502.
52. FURMANCHUK A W, A VERKIN 11, EGLOFF B, RUCHTI C, ABELIN T, SCHAPPI W, KOROTKEVICH EA. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post Tchemobyl) and 1991. Histopathology 1992, 21 : 401408.
53. GERARD-MARCHANT R, CAIL LOU B. Thyroid inclusions in cervicallymph nodes. Clin Endocrinol Metab N Am 1981,10: 3:37-349.
54. GREBE SKG, HA Y ID. Thyroid cancernodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations. Surg Oncol ClinN Amer 1996, 5: 43-63.
55. HAMMER M, WORTS MAN J, FOLSE R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. Arch Surg 1982, 117 : 1020- 102.3.
56. HARACH HR, WILLIAMS GT, WILLIAMS ED. Familial adenomatolls polyposis associatcd thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. Histopathology 1994, 2.5 : .549561.
57. HARACH HR, WILLIAMS ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. Br J Cancer 199.5, 72 : 777 -783.
58. HAWK WA, HAZARD IB. The many appearance of papillary carcinoma of the thyroid. Cleve Clin Q 1976, 43 : 207-216.
59. HERRERA MF, HAY ID, WU PSC. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. W orld .J Surg 1992,16: 669-675.
60. HOLM LE, BLOMCREN II, LOWIIACEN T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med 1985, 312: 601-604.
61. JOHANNESSEN JV, SOBRINHOSIMOES M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. Lab Invest 1980, 43 : 287 -296.
62. JOHANNESSEN JV, SOBRINI [OSIMOES M, FINSETH I, PILSTROM L. Papillary carcinomas have pore deficient nuclei. Int J Cancer 1982, 30 : 409-411.
63. JOHNSON TL, LLOYD RV, THOMPSON NW, BEIERW AL TES WH, SIS SON JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988, 12 : 22-27.
64. KASAI N, SAKAMOTO A. New subgrouping of small thyroid carcinoima. Cancer1987,60: 1767-1770.
65. KATOH R, SASAKI J, KURIHARA H, SUZUKI K, IIDA Y, KAWAOI A. Multiple thyroid involvement (intra-glandular metastasis) in papillary thyroi d carcinoma : a clinico-pathologic study of 105 consecutive patients. Cancer 1992, 70 : 1585-1590.
66. LIVOLSI VA. Papillary neoplasms of the thyroid: pathologic and prognostic features. Am J Clin Pathol 1992, 97 : 426-434.
67. LIVOLSI VA, BROOKS J1, ARENDASH-DURAND B. Anaplastic thyroid tumors: immunohistology. Am J Clin Patho11987, 87: 434-442.
68. MATSUBAYASHI S, KAWAIK, MATSUMOTO Y, MUKUTA T, MORITA T, HIRAI K, MATSUZUKA F, KAKUDO HK, KUMA K, TAMAI H. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. J Clin Endocrinol Mctab 1995,80:3421-3424.
69. MAZZAFERRI EL, JHIANG S. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994, 97 : 418-428.
70. MIZUKAMI Y, NONOMURA A, MIGHICISrn T. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a case report and review of the literature. Hum Path01 1994,25 : 1098-1101.
71. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT W A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955, 15: 1270-1280.
72. MUELLER-GAERTNER IIW, BRZAC HT, REHPENNINC W. Prognostic indices for tumor rcJapses and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. Cancer 1991, 67 : 190.3-1911.
73. NESLAND JM, SOBRINHO-SIMOES MA, IIOLM R, SAMBADE MC, JOHANNESSEN JV. Hurthle cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy and immunocytochemistry. Ultrastruct Pathol 1985, 8 : 269-280.
74. ROSAI J. CARCANGIU ML, DE LELLIS RA. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Washington, AFIP. Fascicule5, 1992.
75. ROSAI J SAXEN EA, WOOLNERLB. Cndifferentiated and poorly differentiated carcinoma. Semin Diagn Pathol 1985.2 : 12:3-1:35. 60 bis. ROSSI In!. Lymph node metastasis in thyroid carcinoma, in Le ganglion envahi (-). IGR 14-16 sept. 1981.
76. ROSAI J, ZA IPI G. CARCANGIU ML. Papillary carcinoma of the thyroid: a discnssion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. Am J Surg Pathol 1983,7: 809-817.
77. ARNBJORNSSON E, ARNBJORNSSON A, OLAFSSON A. Thyroid cancer incidence in relation to volcanic activity. Arch Environ Ilealth, 1986,41,36-42.
78. BAKER JR, FOSSO CK. Immunological aspects of cancers arising from thyroid follicular cells. Endocrine Rev, 1993, 14, 729-746.
79. BEHAR R, ARGANINI M, WU TC, Mc CORMICK M, STRAUS FH, DE GROOT LJ, KAPLAN EL. Graves' disease and thyroid cancer. Surgery, 1986, 100, 1121-1127.
80. BELFIORE A, GIUFFRIDA D, LA ROSA GL, IPPOLITO 0., RUSSO G. , FIUMARA A., VIGNERI R. FILETTI S.IIigh frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol, 1989, 121, 197-202.

81. BELFIORE A, LA ROSA GL, LA PORTA GA, GIUFFRIDA D, MILAZZO G, LUPO L, REGALBUTO C, VIGNERI R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med, 1992,93,363-369.
82. BELFIORE A, GAROFALO MR, GIUFFRIDA D, RUNELLO F, FILETTI S, FIUMARA A, IPPOLITO 0, VIGNERI R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1990,70,830-835.
83. BELL B, MAZZAFERRI EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Dig DisSc, 1993,38, 185-190.
84. BONDE SON L, LJUNGBERG O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. Cancer, 1981, 47, 319-323.
85. BRESLOW NE, ENSTROM JE. Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J Natl Cancer Inst, 1974, 53, 631-639.
86. BUR M, SHIRAKI W, MAS SOD S. I'_strogen and progesterone detection ill neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. Mol Patho11993, 6, 469.
87. DELISLE MJ, SCHV ARTZ C, THEOBALD S, MAES B, V AUDREY C, POCHART JM. Les cancers de la thyroide. Interet d'un registre regional de 627 patients diagnostiques, traites et suivis par une meme equipe multidisciplinaire. Ann Endocrinol (Paris), 1996,57, 41-49.
88. DEVESA SS, SILVERMAN DT, YOUNG JL JR, POLLACK ES, BROWN CC, HORM JW, PERCY CL, MYERS MH, Mc KAY FW, FRAUMENI JF. Cancer incidence and mortality trends among white in the United States: 1947 -1984. J Natl Cancer Inst, 1987,79,701-770.
89. FARBOTA LM, CALANDRA DB, LA WRENCE AM, P ALOY AN E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. Surgery, 1985,98,1148-1153.
90. FRANCESCHI S, BOYLE P, MAISONNEUVE P, LA VECCHIA C, BURT AD, KERR DJ, MC FA RLANE GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. Critical Reviews in Oncogenesis, 1993, 4, 25-52.
91. GOLDGAR DE, EASTON DF, CANNON-ALBRIGHT LA, SKOLNICK M. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst, 1994, 86, 1600-1608.
92. GOODMAN MT, YOSHIZA W A CN, KOLONEL LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawa'i. Cancer, 1988,61,1272-1281.
93. GOLDMAN MB, MONSON RR, MALOOF F. Cancer mortality in women with thyroid disease. Cancer Res, 1990, 50,2283-2289.
94. HARACH HR, FRANSSILA KO, W ASENIUS VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer, 1985,56,531-538.
95. HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH. Histological typing of thyroid tumors. International Classification of Tumors. Vol. 11, Second Edition, Springer Verlag, Berlin, 1988.
96. HOLM LE, BLOMGREN H, LOWHAGEN T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med,1985,312,601-604.
97. HOFMANN C, OSLAPAS R, NAYYAR R, PALOYAN E. Androgen-mediated development of irradiation-induced thyroid tumors in rats: dependence on animal age during interval of androgen replacement in castrated males. J Natl Cancer Inst, 1986,77,253-260.
98. HRAFNKELSSON J, JONASSON JG, SIGURDSSON G, SIGV ALDASON II, TULINIUS H. Thyroid cancer in Iceland, 1955-1984. Acta Endocrinol, 1988, 118, 566-572.
99. Mc TIERNAN AM, WEISS NS, DALING JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. Am J Epidemiol, 1984, 120,4234gr;.
100. Mc TIERNAN AM, WEISS NS, DALING JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer Res, 1987,47,292-295.
101. MATSUBAYASHI S, KAWAI K, MATSUMOTO Y, MUKUT A '1', MORITA '1', TITRAI K, MATSUZUKA F, KAKUDO HK, KUMA K, '1' AMAI II. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab, 1995,80,3421-3424.
102. MICHAELS HD, SHAKIR KMM. Association of multinodular goiter with breast carcinoma: Cowden's disease. J Endocrinol Invest, 1993, 16, 909-911.
103. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT W A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab, 1955, 15,1270-1280.
104. MUNOZ JM, GORMAN CA, EL VEBACK LR, WENTZ JR. Incidence of malignant neoplasms of all types in patients with Graves' disease. Arch Intern Med, 1978, 138,944-947
105. variate analysis of prognostic variables. .I Clin Endocrinol Metab 1988,67 : 501.S08.
106. SAKAMOTO A, KASAI N, SUCA_O J I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic entity for a high risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983, 52 : 18491855.
107. SCHRODER S, BOCKER W. Clear cellcarcinomas of the thyroid gland: a clini copathological study of 13 cases. Histopathology 1986,10: 75-89.
108. SCHRODER S, BOCKER W, DRALLE H, KORTMANN KB, STERN C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid: a morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 1984,54 : 90-93.
109. SCHRODER S, PF ANNSCHMIDT N, BOCKER WL, MULLER HW, DE HEER K. Histopathologic types and clinical behaviour of occult papillary carcinoma of the thyroid. Pathol Res Pract 1984,179: 81-87.

110. SOARES J, LIMBERT E, SOBRINHOSIMOES M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of 10 cases. Pathol Res Pract 1989, 185: 200-206.
111. SOBRINHO-SIMOES M, NESLAND JM, JOHANNESSEN JV. Columnar cell carcinoma: another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. AmJ Clin Patho11988, 89: 264-267.
112. SOBRINHO-SIMOES M, SOARES .I, CARNEIRO F, LIMBERT E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor. Surg Patho11990, 3 : 189-203.
113. SODERSTROM N, BIORKLUND A. Intranuclear cytoplasmic inclusions in some types of thyroid cancer. Acta Cytol 1973,17: 191-197.
114. TSCHOLL-DUCOMMUN .I, HEDINGER CE. Papillary thyroid carcinomas: morphology and prognosis. Virchows Arch (Pathol Anat) 1982,396 : 19-39.
115. TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIEH P, LAPLANCHE A, BENHAMOU E, GARDET P, CAILLOU B, TRAVAGLI1P, PARMENTIERC. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1985, 55 : 794-804.
116. VAN HEERDEN JA, HAY ID, GOELLNER JR, SALOMAO D, EBEHSOLD JR, BERGSTRALH EJ, GRANT CS. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. Surgery 1992, 112: 11301138.
117. VALENTA LJ, MICHEL-BECHET M. Ultrastructure and biochemistry of thyroid carcinoma. Cancer, 1977,40: 284300.
118. VENKATESH YSS, OHDONEZ NG, SCHULTZ PN, HICKEY RC, GOEPFERT H, SAMAAN NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. Canccr 1990, 66 : 321-330.
119. VICKERY AL, CARCANGIL ML, JOHANNESSEN 1V, SOBRINIIO SIMOES M. PapiUary carcinoma. Sem Diagn Patho11985, 2 : 90-100.
120. WATSON HC, BRENNAN MD, GOELLNER 1R, VAN HEERDEN .IA, Mc CONAHEY WM, TAYLOR WF. Invasive lhirthle ce11 carcinoma of the thyroid: natural history and management. Mayo Clin Proc 1994, 59 : 851855.
121. ARNBJORNSSON E, ARNBJORNSSON A, OLAFSSON A. Thyroid cancer incidence in relation to volcanic activitv. Arch Environ Ilealth, 1986,41,36-42.
122. BAKER JR, FOSSO CK. Immunological aspects of cancers arising from thyroid follicular cclls. Endocrine Hev, 1993, 14, 729-746.
123. BEHAH H, ARcANI'\I \1, WU TC, Mc CORMICK M, STHALS FII, DE GROOT LJ, KAPLAN EL. Graves' disease and thyroid cancer. Surgery, 1986, 100, 1121-1127.
124. BELFIORE A, cIUFFHIDA D, LA ROSA cL, IPPOLITO 0., RUSSO C. , FIUMARA A., VIGJ\ERI R. FILETTI S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol, 1989, 121, 197-202.
125. BELFIORE A, GAROFALO MR, GILFFRIDA D, RUNELLO F, FILETTI S, FIUMARA A, IPPOLITO 0, VIGNERJ R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70, 830-835.
126. BELL B, MAZZAFERRI EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Dig Dis Sc, 1993,38, 185-190.
127. BONDESON L, LJUNGBERG O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. Cancer, 1981,47,319-323.
128. BHESLOW '\E, ENSTROM JE. Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J _atl Cancer Inst, 1974,53,631-639.
129. BLR M, SHIRAKI W, MASSOD S. Estrogen and progesterone detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. Mol Patho11993, 6, 469.
130. DELISLE MJ, SCIIV ARTZ C, THEOBALD S, MAES B, V AUDREY C, POCHART JM. Les cancers de la thyroide. Interet d'un registre regional de 627 patients diagnostiques, traitcs et suivis par une meme equipe multidisciplinaire. Ann Endocrinol (Paris), 1996,57, 41-49.
131. DEVESA SS, SILVERMAN DT, YOUNG JL JR, POLLACK ES, BROWN CC, HORM JW, PERCY CL, MYEHS MH, Mc KAY FW, FRAUME]'\1 JF. Cancer incidence and mortality trends among white in the Lnited States: 1947-1984. J NatiCancerInst, 1987, 79, 701-770.
132. EDIS AJ. Natural history of occult thyroid cancer. In : Radiation-Associated Thyroid Carcinoma. De Groot LJ, Frohm LA", Kaplan EL (eds). Grune and Stratton, New-York, 1987, pp. 155-160.
133. FARBOTA LM, CALANDHA DB, LAWRENCE AM, PALOYAN E. Thyroid carcinoma in Craves' disease. Surgery, 1985,98,1148-1153.
134. FRANCESCHI S, BOYLE P, MAISONNEUVE P, LA VECCHIA C, BURT AD, KERR DJ, MC F ARLANE GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. Critical Reviews in Oncogenesis, 1993, 4, 25-52.
135. GALANTI MR, SPAREN P, KARLSSON A, GRIMELIUS L, EKBOM A. Is residence in areas of endemic golter a risk factor for thyroid cancer? Int J Cancer, 1995,61,615-621.
136. GOLDGAR DE, EASTON OF, CANNON-ALBRIGHT LA, SKOLNICK M. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst, 1994,86,1600-1608.

137. GOODMAN MT, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Ilawai". Cancer, 1986,61,1272-1281.
138. GOLDMAN MB, MONSON RR, MALOOF F. Cancer mortality in women with thyroid disease. Cancer Res, 1990, 50,2283-2289.
139. HARACH HR, FRANSSILA KO, W ASENIUS VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A ««normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer, 1985,56,531-538.
140. HARACH IIR, WILLIAMS GT, WILLIAMS ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. Histopathology, 1994, 25, 549-561.
141. HOLM LE, BLOMGREN H, LOWHAGEN T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med, 1985,312,601-604.
142. HOFMANN C, OSLAP AS R, NA YY AR R, P ALOY AN E. Androgen-mediated development of irradiation-induced thyroid tumors in rats: dependence on animal age during interval of androgcn replacement in castrated males. J Natl Cancer Inst, 1986,77,253-260.
143. HRAFNKELSSON J, JONAS SON JG, SIGURDSSON G, SIGV ALDASON H, TULINIUS H. Thyroid cancer in Iceland, 1955-1984. Acta Endocrinol, 1988, 118, 566-572.
144. LANG W, BORRCSCH H, BAUER L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. Am 1 Clin Pathol, 1988, 90, 72-76.
145. LEVI F, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, NEGRI E, GLLIE C, DCRUZ G, SCAZZIGA B. Prior thyroid disease and risk of thyroid cancer i_ Switzerland. EurJ Cancer, 1991,27,85-88.
146. Mc TIERNAN AM, WEISS NS, OALING JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. Am J Epidemiol, 1984, 120, 423435.
147. Mc TIERNAN AM, WEISS NS, OALING JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer Res, 1987,47,292-295.
148. MATSUZUKA F, KAKUDO HK, KUMA K, TAMAI H. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. 1 Clin Endocrinol Metab, 1995,80,3421-3424.
149. MICHAELS RD, SHAKIR KMM. Association of multinodular goiter with breast carcinoma: Cowden's disease. J Endocrinol Invest, 1993, 16,909-911.
150. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT W A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab, 1955, 15, 1270-1280.
151. MUNOZ 1M, GORMAN CA, ELVEBACK LR, WENTZ JR. Incidence of malignant neoplasms of all types in patients with Graves' disease. Arch Intern Med, 1978, 138,944-947
152. ONITSUKA T. Sex hormones in papillary carcinoma of thyroid gland and pleiomorphic adenoma of parotid gland. Acta Otolaryngol (Stockh), 1994, 114, 218-224.
153. PACINI F, MARIOTTI S, FORMICA N, ELISEI R, ANELLI S, CAPOTORTI E, PINCHERA A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. Acta Endocrinol, 1988, 119,373-380.
154. PACINI F, ELISE I R, DICOSCIO GC, ANELLI S, MACCHIA E, CONCETTI R, MICCOLI P, ARGANINI M, PINCHERA A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. J Endocrinol InYc_t, 1988, 11, 107-112.
155. PETTERSSON B, ADAMI HO, WILANDER E, COLEMAN MP. Trends in thyroid cancer in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. Int] Cancer, 1991, 48,28-33.
156. PRESTON-MARTIN S, BERNSTEIN L, PIKE MC, MALDONADO AA, HENDERSON BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. Br 1 Cancer, 1987,55, 191-195.
157. RON E, KLEINERMANN RA, BOICE JD JR, LIVOLSI V A, FLANNERY 11', FRAUMENI JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. J Natl Cancer Inst, 1987, 79, 1- 12.
158. RON E, LUNENFELD B, MENCZER 1, BLUMSTEIN 1', KATZ L, OELSNER G, SERR D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol, 1987, 125,780-790.
159. ScHLUMBERGER M, DE V A THAIRE F, DELISLE MJ. Enquete familiale chez 1 500 patients consecutifs suivis pour cancer de la thyroide. Resultats non publies.
160. SEGAL K, BEN-BASSAT M, A VRAHAM A, HAR-EL G, SIDI 1. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid glana. Int Surg, 1985,70,205-209.
161. SPITZ MR, SIDERIG, KATZ RL, POLLACK ES, NEWELL GR. Ethnic patterns of thyroid cancer incidence in thc United States, 1973-1981. .Int 1 Cancer, 1988,42,549-553.
162. VAN HOEVEN KH, MENENDEZBOTET CI, STRONG EW, HUVOS AG. Estrogen and progesterone receptor content in human thyroid disease. Am 1 ClinPathol, 1993,99,175-181.
163. WILLIAMS ED, DONIACH I, BIARNASON 0, MICHIE W. Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study. Cancer, 1977,39,215-222.
164. BARBACID M., LAMBALLE F., PULIDO D., KLEIN R. The trk family of tyrosine protein kinase receptors. Biochern BiopllYS Ana 1991 : 1072,115127.
165. BATTISTA S., MARTELLI M. L., FEDELE M, CHIAPPETTA C, TRAPASSO F., DE VITA G., BATTA-GLIAC., SANTORO M., VIGLJETTO G., FAGIN JA., FUSCO A. A mutated p53 gene alters thyroid cell differentiation. Oncogene 1995: 11,2029-2037.

166. BONGARZONE I., BUTTI M. G., CORONELLI S, BORRELLO MG., SANTORO M., MONDELLINI P., PILOTTI S., FUSCO A., DELLA PORTA G., PIEROTTI MA. Frequent activation of ret proto-oncogene by fusion with a new activating gene in papillary thyroid carcinomas. Cancer Res.1994 : 54, 2979-2985.
167. BONGARZONE I., PIEROTTI MA, MONZINI N., MONDELLINI P., MANENTI G., DONGHI R., PILOTTI S., GRIECO M., SANTORO M., FUSCO A., VECCHIO G., DELLA PORTA G. High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. Oncogene 1989 : 4, 1457 -1462.
168. BONGARZONE I., FUGAZZOLA L., VIGNERI P., MARIANI L., MONDELLINI P., PACINI F., BASOLO F., PINCHERA A., PILOTTI S., PIEROTTI M.A. Age-related activation of the tyrosine kinase reccptor proto-oncogenes ret and ntrk 1 in papillary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996:81,2006-2009.
169. BUTTI M. G., BONGARZONE I., FERRARESI G., MONDELLINI P., BORRELLO M. G., PIEROTTI M. A. A sequence analysis of the genomic regions involved in the rearragements between TPM3 and NTRK 1 genes producing TRK oncogenes in papillary thyroid carcinomas. Genomics 1995 : 28, 15-24.
170. CHALLETON C., BOUNACER A., DUVILLARD IA., CAILLOU B., DE V ATHAIRE F., MONIER R., SCHLUMBERGER M., SUAREZ HG. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. Oncogene 1995 : 11,601-603.
171. DI RENZO M. F., OLIVERO M., FERRO S., PRAT M., BONCARZONE I., PILOTTI S., BELFIORE A., CONSTANTINO A., VIGNERI R., PIEROTTI MA., COMOGLIO PM. Overexpression of the c-Met/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas. Oncogene 1992: 7, 2549-2553.
172. DONGHI R., LONGONI A., PILOTTI S., MICHIELI P., DELLA PORTA G., PIEROTTI MA. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. J. Clin. Invest. 1993, 91 : 1753-1760.
173. DREMIER S., TAT ON M., COULONVAL K., NAKAMURA '1'., MATSUMOTO K., DUMONT JE. Mitogenic, dedifferentiating, and scattering effects of hepatocyte growth factor on dog thyroid cells. Endocrinology.1994: 135, 135-140.
174. DUHBEC P., MAHCOS-GUTIERHEZ C., KILKENNY G., GRIGORIOU M., WARTIOWAARA K., SUVANTO P., SMITH D., PONDER B., CONSTANTINI F., SAARMA M., SAHIOLA 11., PACHNIS V. GDNF signalling through the Het receptor kinase family. Nature 1996 :381,789-793.
175. FAGIN JA. Molecular pathogenesis. In «The Thyroid» Seventh Edition. Baverman LE., Utiger RD, Eds Raven Press New York, 1996,909-916.
176. FARID NR., SIII Y., ZOU M. Molecular basis of thyroid cancer. Endocrinol Rev. 1994,15: 202-232.
177. FUGAZZOLA L., PILOTTI S., PINCHERA A., VORONTSOV A TV., MONDELLINIP., BONGARZONE I, GRECO A., ASTAKHOVA L, BUTTI MG., DEMIDCIITK EP., PACINI F., PIEROTTI MA. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. Cancer Res 1995 : 55,5617-5620.
178. FUSCO A., GRIECO M., SANTORO M., BERLINGIERI MT., DI FIORE PP., PILOTTI S., PIEROTTI MA, DELLA PORTA G, VECCHIO G. A new oncogene in human papillary carcinomas and their Iymphnodal metastases. Nature 1987, 328 : 170-172.
179. GRECO A., MARIANI C., MIRANDA C., LUPAS A., PAGLIARDINI S., POMATI M., PIEROTTI M. A. The DNA rearrangement that generates the TRK'1'3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has a potential coiled-coil domain. Mol Cell Biol 1995: 15,6118-6127.
180. GRECO A., PIEROTTI M.A., BONGARZONE I., PAGLIARDINI S., LANZI C., DELLA PORTA G. Trk-T1 is a novel oncogene formed by the fusion of tpr and trk genes in human papillary thyroid carcinomas. Oncogene 1992, 7 : 237-242.
181. GRIECO M., SANTORO M., BERLINGIERI M.T., MELILLO RM., DONGHT R., BONGARZONE 1., PIEROTTI MA., DELLA PORTA G., FUSCO A., VECCHIO G. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinoma. Cell 1990: 60,557-563.
182. GRIECO M., CERRATO A., SANTORO M., FUSCO A., MELILLO RM., VECCHIO C. Cloning and characterization of H4 (D10S170), a gene involved in RET rearrangements in vivo. Oncogene 1994,9:2531-2535.
183. HARA H., FI'LTON N., YASHIRO '1'., 1'1'0 K, DE GROOT LI, KAPLAN EL. N-Ras mutation: An independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. Surgery 1994:116,1010-1016.
184. HERRMANN M.A., HAY I.D., BARn:LT ID.II., RITLAND SR., DAHL RI, GRA_T CS., JENKINS RE. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers. J Clin Invest 1991 : 88, 1596-1604.
185. HORIE H., YOKOGOSHI Y., TSUYUGUCIII M. Point mutations of ras and Gsa subunit genes in thyroid tumors. JpnJ Cancer Res 1995: 86, 737-742.
186. ISHIZAKA Y., USHUIMA '1'., SUGIMURAT., NAGAO M. cDNA cloning and characterization of ret activated in a hUIH'" papillary thyroid carcinoma ccl1 line. Biochem. Biophys. Res. Commun 1990,168: 402.
187. JHIANG SM., MAZZAFERRI EL. The RET /PTC oncogene in papillary thyroid carcinoma. J. Lab. Clin. Med. 1994, 123: 331-337.

188. JHIANG S.M., SAGARTZ J.E., TONG Q., PARKER-THORNBURG J., CAPEN C.C., CHO J-Y, XING S., LEDENT C. Targeted expression of the RET /PTC 1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. Endocrinology 1996, 137: 375-378.
189. KARGA H., LEE J.K., VICKERY A.L., THOR A., GAZ R.D., JAMESON J.L. Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab 1991 : 73, 832-836.
190. LEDENT C., DUMONT JE., V ASSART G., PARMENTIER M. Thyroid expression of an A2 adenosine receptor transgene induces thyroid hyperplasia and hyperthyroidism. EMBO J. 1992, 11 : 537 -542.
191. LEDENT C., MARCOTTE A., DUMONT J. E., VASSART G., PARMENTIER M. Differentiated carcinomas develop as a consequence of the thyroid specific expression of a thyroglobulin-human papillomavirus type 16 E7 transgene. Oncogene 1995: 10,1789.1797
192. LEMOINE N.R., MAYALL E.S., WYLLIE F.S., WILLIAMS E. D, GOYNS M., STRINGER B., WYNFORD-THOMAS D. High frequ ency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. Oncogene 1989 : 4, 159.164.
193. MANENTI G., PILOTTI S., HE F. C., DELLA POHTA G., PIEROTTI MA. Selective activation of ras oncogenes in follicular and undifferentiated thyroid carcinomas. Eur J Cancer 1994 : 30A, 987 -993.
194. MATSUO K., TANG SII., ZEKI K., GUTMAN RA., F AGJN JA. Aberrant DNA methylation in human thyroid tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993 ; 77 : 991-995.
195. NAMBA H., MATSUO K., FAGIN IA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. J Clin Invest 1990: 86, 120-125.
196. O'SULLIV AN C., BARTON C.M., STADDON S.L., BROWN C.L., LEMOINE N.R. Activating point mutations of the gsp oncogene in human thyroid adenomas. Mol Carcinog 1991 : 4, 345-349.
197. TRUPP M., ARENAS K, FAINZILBER M., NILSSON A.S., SIEBER B.A., GRIGORIOU M., KILKENNY C., SALAZAR-GRUESO E., PACHNTS V., ARUMAE U., SARTOLA H., SAARMA M., IBANEZ CF. (1996) Functional receptor for GDNF encoded hy the c-ret protooncogene. Nature 1996 : .381, 785789.
198. VAN SANDE 1., PARMA 1., TONACCHERA M., SWILLENS S., DUMONT 1., V ASSART G. Genetic basis of endocrine disease. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene In thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995: 80, 2577-2585.
199. VIGLIETTO G., CHIAPPETTA G., MARTINEZ-TELLO F. 1., FUKUNAGA FH., T ALLINI G., RIGOUPOULOU D., VISCONTI n., MASTRO A., SANTOnO M., FUSCO A. RETIPTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. Oncogene 1995 : 11, 12071210.
200. WAJJWALKU W., NAKAMURA S., HASEGAWA Y., MIYAZAKI K., SATOH Y., FUNAHASHI H., MATSUY AMA M., T AKAHASHT M. Low frequency of rearrangements of the RET and TRK proto-oncogenes in Japanese thyroid papillary carcinomas. Jpn. 1. Cancer. Res. 1992,83: 671-675.
201. WILLIAMS K D. Radiation-induced thyroid cancer., Histopathology 1993 : 23, 387 -389.
202. WRIGHT PA., LEMOINE N.H., MAYALL KS., WYLLIE FS, HUGHES D., WILLIAMS ED., WYNFORD THOMAS D. Papillary and follicular thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogene mutation. Br .I Cancer 1989: 60,576-577.
203. WRIGHT PA., WILLIAMS ED., LEMOINE NR, WYNFORD-THOMAS D. Radiation associated and « spontaneous» human thyroid carcinomas show a different pattern of ras oncogene mutation. Oncogene 1991, 6: 471-473.
204. WYLLIE FS., HAUGHTON MF., BLAYDES JP, SCHLUMBERGER M., WYNFORD-THOMAS D. Evasion of p53-mediated growth control occurs by three alternative mechanisms in transformed thyroid epithelial cells. Oncogene 1995: 10,49-59.
205. WYNFORD-THOMAS D. Molecular genetics of thyroid cancer. Trends Endocrinol. Metab : 1993 : 4,224-231.
206. YOSHIMOTO K., IW AHANA H., FUKUDA A., SANO T., ITAKURA M. Rare mutations of the Gs alpha subunit gene in human endocrine tumors. Cancer 1993, 72 : 1386.
207. ZEKI K., SP AMBALG D., SHARIFI N., GONSKY R., FAGIN JA. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in sporadic thyroid neoplasms. .I Clin Endocrinol Metab 1994, 79: 13171321.
208. ZOU M., SHI Y., F ARID NR. Low rate of ret proto-oncogene activation (PTC/RET) in papillary thyroid carcinomas from Saudi Arabia. Cancer 1994, 73 : 176-180.
209. ZOU M., SIIT Y., FARID NR. p53 mutations in an stages of thyroid carcinomas. .I Clin Endocrinol Metab 1993, 77: 1054-1058.
210. AHUJA S, ERNST H. Hyperthyroidism and thyroid carcinoma. Acta Endocrinol (Copenh), 1991, 124: 146-151.
211. AKSLEN LA, MYKING AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumour classification and prediction of tumour progress. Virchows Arch (A) 1992,421: 17-23.
212. AKSLEN LA, HALDORSEN T, THORESEN SO, GLATTRE E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. Cancer Res, 1991, 51: 1234-1241.
213. BACOURT F, ASSELAIN B, SAVOIE JC, D'HUBERT JE, MASSIN JP, LEGER A, GARNIER H. Multifactorial study of prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and a re-evaluation of the importance of age. Br J Surg, 1986,73: 274-277.
214. BASOLO F, PINCHERA A, FUGAZZOLA L, FONTANINI G, ELISEI R, ROME I C, PACINI F. Expression of the p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. Eur J Cancer, 1994,30A:171-174.

215. BAUDIN E, TRA V AGLJ JP, ROPERS.T, MANCUSI F, MANCUSI G, CAILLOU B, LUMBROSO J, PARMENTIER C, SCHLUMBERGER M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the GustaveRoussy Institute experience (en preparation).
216. BEIIAR R, ARGANINJ M, WU TC, McCORMICK M, STRAUS FH, DE GROOT LJ, KAPLAN EL. Craves' disease and thyroid cancer. Surgery, 1986,100:1121-1127.
217. BETERW AL TES WH, NISTIIY AMA RH, THOMPSON NW, COPP .IE, KUBO A. Survival time and «cure» in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics foJJowing University of Michigan therapy J Nucl Med, 1982, 23: 561-568.
218. BELFIORE A, GAROFALO MR, GmFFRiDA D, RUNELLO F, FILETTI S, FIUMAKA A, IPPOLITO 0, VIGNERI R. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70: 830835.
219. BRENNAN MD, BERGSTRALH EJ, V AN IJEERDEN JA, McCONAHEY WM. Follicular thvroid cancer treated at the Mayo Clinic, '1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo ClinProc, 1991,66: 11-22.
220. BYAR DP, GREEN SB, DOR P, WILLIAMS ED, COLON .T, V AN GILSE HA, MAYER M, SYLVESTER RJ, VAN GLABBEKE M. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer, 1979, 15: 10331041.
221. CADY B, ROSSI R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery, 1988, 104: 947-9,53.
222. CARCANGIU ML, BIANC III S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: cJinico-pathologic study of 15 cases. Am J Surg PathoJ, 1989, L3: 1041-1049.
223. CARCANGIU ML, ZAMPI G, PUPI A,CAST AGNOLI A, ROSAI J. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinico pathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer, 1985,55:805-828.
224. CASARA D, RUBELLO D, SALADIN I G, et al. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. Aging Clin Exp Res, 1992,4: 333.
225. CASARA D, RUBELLO D, SALADINI G, MASAROTTO G, FA VERO A, GIRELLI ME, BUSNARDO B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. J N ud Med, 1993, 34: 1626-1631.
226. CECCARELLI C, PACINI F,LIPPI F, ELiSE I R, ARGANINI M, YIICCOLT P, PINCIIERA A. Thyroid cancer in children and adolescents. Surgery, 1988, 104: 1143-1148.
227. COBURN M, TEATES D, WANEBO HI Recurrent thvroid cancer: role of surgery versus radioactive iodine (11.3\ Ann Surg 1994, 219: 587 -.595.
228. COBURN M, W ANEBO HI Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. Am J Surg, 1992, 164: 671-676.
229. CODY HS III, SHAH JP. Locally invasive, well differentiated thyroid cancer: twenty two years' experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Am J Surg, 1981, 142: 480-483.
230. DINNEEN SF, V ALIMAKI MJ, BERGSTRALII EJ, GOELLNER JR, CORMAN CA, HAY ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. J Clin Endocrinol Metab, 1995,80:2041-2045.
231. EMERICK GT, DUH QY, SIPERSTEIN AE, BURROW GN, CLARK 011. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. Cancer, 1993, 72: 3287 -3295.
232. EVANS HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol, 1986, 85: 7780.
233. EVANS ilL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: a study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. Am J Surg Pathol, 1987, 11: 592-597.
234. FAGIN JA, MATSUO K, KARMAR A, CHEN DL, TANG SI I, KOEFFLER HP. High prevalcnce of IIlutation o[p5.3 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. J Clin Invest, 1993, 91: 179-184.
235. FARBOTA LM, CALANDRA DB, LAWRENCE AM, PALOYAN E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. Surgery,1985,98:1148-1152.
236. FHANCESCHI S, BOYLE P, MAISONNEUVE P, LA VECCTTIA C, BURT AD, KERR DJ, Mc FAHLANE GI The epidcmiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncogenesis, 1993,4: 25-52.
237. FURMANCHUK AW, AVERKIN JI, EGLOFF B, RUCHTI B, ABELIN T, SCHAPPI W, KOROTKEVICII EA. Pathomorphological findings in thyroid cancer of children from the Republic of Belarus. A study of 86 cases occurring between 1986 (post-Chernobyl) and 1991. Histopathology, 1992, 21: 401408.
238. GREBE SKG, HAY ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. Surg Oncol Clin N Amer, 1996,5: 43-63.
239. HALES JB, MC ELDUFF A, CRUMMER P, CLIFTON-BLIGH P, DELBRIDGE L, HOSCHL R, POOLE A, REEVES TS, WILMSSHURSY IE, WISEMAN J. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab, 1992,75: 886-889.
240. HALNAN KE. Influence of age and sex on incidence and prognosis of thyroid cancer: 344 cases followed for ten years. Canccr, 1966, 19: 1534-1541.
241. HANNEQUIN P, LIEHN JC, DELISLE MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer: pitfalls of applying the results of published studies to another population. Cancer, 1986, 58: 17491755.

242. HARACH HR, FRANSSILA KO, W ASENIUS VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer, 1985, 56: 531-538.
243. HARACH IIR, WILLIAMS ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. Br J Cancer, 1995,72: 777-783.
244. HAY ID, BERGSTRALH EJ, GOELLNER JR, EBERSOLD JR, GRANT CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at onc institution during 1940 through 1989. Surgery, 1993, 114: 1050-1058.
245. HAY ID, GRANT CS, TAYLOR WF, MC CONAHEY WM. Ipsilaterallobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospectivc analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery, 1987102: 1088-1095.
246. HAY ID, GRANT CS, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR, EBERSOLD JR, BERGSTRALH EJ. Papillary thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50 year period. Surgery, 1992,112: 1139-1147.
247. HERMANEK P, SOBIN LII. TNM classification of malignant tumors: International Union Against Cancer, ed. 4. New- Yark, Springer- Verlag, 1987.
248. HERRERA MF, HAY ID, WU PS-C, GOELLNERJR, RYAN J.I, EBERSOLD JR, BERGSTRALH EJ, GRANT CS. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic bchaviour. World J Surg, 1992, 16:669-675.
249. HRAFNKELSSON J, JONASSON JG, SIGURDSSON G, SIGV ALDASON H, TULINIUS II. Thyroid canccr in Iceland, 1955-1984. Acta Endocrinol (Copenh), 1988, 118: 566-572.
250. JOENSUU H, KLEMI PJ, PAUL R, I TWOMINEN 1. Survival and prognostic factors in thyroid carcinoma. Acta Radiol Oncol, 1986,25: 243-248.
251. JOENSUU H, KLEMI PJ, EEROLA E, TUOMINEN 1. Influence of cellular DN A content on survival in differentiated thyroid cancer. Cancer, 1986, 58: 2462-2467.
252. KATZ AD, BRONSON D. Total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. Am J Surg, 1976, 132: 480-483.
253. LA QUAGLIA MP, CORBALLY MT, HELLER G, EXELBY PH, BRENNAN MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma i_ children. Surgery, 1988, 104: 1149-1156.
254. LANG W, CHORITZ II, HUNDESHAGEN H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas: a retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. AmedSurgPatnol, 1986, 10: 246-255.
255. LANG W, BORHUSCH H, BAUER L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequentiat' autopsies. Amer J Clin Pathol, 1988, 90: 72-76.
256. MAZZA FERRI EL, JHIANG SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med, 1994, 97: 418-428.
257. McCONAHEY WM, I-IA Y ID, WOOLNER LB, V AN HEERDEN JA, TAYLOR WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestation, pathologic findings, therapy, and outeome. Mayo Clin Proc, 1986, 61 : 978-996.
258. MORTENSEN JD, WOOLNEH LB, BENNETT W A. Gross and rnieroseopic findings in elinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab, 1955, 15: 1270-1280.
259. NOCLICI fl M, KINAMI S, KINOSHITA K, KITAGA W A H, THOMAS M, MIY AZAKI f, MICIIICISIII 1', MIZUKAMI Y.Risk of bilateral eeryica] lymph node metastases in papiJlary thyroid cancer. J Surg Oncol, 1993, .52: 155-159.
260. PACINI F, CETANI F, MICCOLI P, MANCUSI F, CECCARELLI C, LIPPI F, MARTI]\'O E, PINCHERA A. Outcome of 309 p,\tients with metastatic differentiated thvroid carcinoma treated with radioiodin_. Word J Surg, 1994, 18: 600-604.
261. PACINI F, LARI H, MAZZEO S, GHASSO L, TADDEI D, PINCHE RA A. Diagnostic value of a single serum Tg determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf), 1985,23: 405-411.
262. POLLINA L, PACINI F, FONTANINI G, VIGNA TI S, BE VILACQUA G, BASOLO F. bcl-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinomas. Br J Cancer, 1996, 73 :139-143.
263. PARKIN DM, MUIR CS, WHELAN SL, GAO YT, FENLAY.1, POWELL J, Cancer incidence in five continents, vol 6, IARC Scientific Publication 120 International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992.
264. ROSAI J, CARCANGIU ML, DE LELLIS RA. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Washington, AFIP, Faseicule 5,1992.
265. ROSSI RL. Lymph node metastasis in thyroid carcinoma: incidence, patterns of progression, and significance. Lahey Clin F oUIld Bull, 1983,32: 168.
266. ROSSI RL, CADY B, SII, VERMAN ML, WOOL MS, REMINE RG, HODGE MB, SALZMAN FA. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors and results of therapy. ArchSurg, 1988, 123: 569-574.
267. RUSSEL WO, IBANEZ ML, CLARK RL, WIITE EC. Classification of thyroid carcinoma, intraglaIldular dissemination and clinico-pathologic study based upon whole organ sections of 80 thyroid glands. Cancer, 1963, 16: 1425-1460.

268. SALVESEN H, NJOLSTAD PR, AKSLEN LA, et al. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. Eur J Surg, 1992, 158:583.
269. SAMAAN NA, SCHULTZ PN, HICKEY RC, GOEPFERT H, HAYNIE TP, JOHNSTON DA, ORDONEZ NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas : a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab, 1992,75: 714-720.
270. SCANLON EF, KELLOGG JE, WINCHESTER DP, LARSON RH. The morbidity of total thyroidectomy. Arch Surg, 1981, 116:568-571.
271. SCHEUMANN GFW, GIMM 0, WEGENER G, IIUNDESHAGEN H, DRALLE H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg, 1994, 18: 559-568.
272. SCHELFHOUT LJDM, CREUTZBERG CL, HAMMING JF, FU:UREN GJ, SMEENK D, HERMANS J, VAN DE VELDE CJH, GOSLINGS BM. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance ofthe age factor. Eur J Cancer, 198824:331-377.
273. SCHLUMBERGERM, PARMENTIER C, DE VATHAIRE F, TUBIANA M. 131- I and external radiation in the treatment of local and metastalic thyroid cancer. in : Thyroid Disease. S. Falk (cd.). Raven Press, New-York, 1990. 537 -,5.52.
274. SCHLDJBERGER M, DE V ATHAIRE F, TRA VAGL! JP, VASSAL G, LE_IERLE 1. PARME:\TIER C, TUBIA:\A \1. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. J Clin Endocrinol Metab, 198765: 1088-1094.
275. SCIILUMBERGER M, CHALLETON C, DE V ATHAIRE F, TRA V AGLI JP, GARDET P, LUMBROSO JD, FRANCESE C, FONTAINE F, RICARD M, PARMENTmR C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med, 1996,37: 598605.
276. SCHRODER S, BOCKER W, DRALLE H, KORTMANN KB, STERN C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid: a morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer, 1984,54: 90-93.
277. SCHRODER S, DRALLE H, REHPENNING W, BOCKER W. Prognostic criteria in papillary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Chir, 1987,371: 263.
278. SELLERS M, BEENKEN S, BLANKENSHIP A, SOONG SJ, TURBATHERRERA E, URIST M, MADDOX W. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Am J Surg, 1992, 164: 578-581.
279. SHAH JP, LOREE TR, DIIARKER D, STRONG EW, BEGG C, VLAMIS V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Med, 1992,164:658-661.
280. SHAPIRO SJ, FRIEDMAN NB, PERZIK SL, CATZ B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. Ca_cer, 1970,26:1261-1270.
281. SIMPSON WJ, MC KINNEY SE, CARRUTHERS JS, GOSPODAROWICZ MK, SUTCLIFFE SB, PANZARELLA 1'. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. Am J Med, 1987,83: 479-488.
282. THORENSE:\ SO, AKSIE\ LA, GLATTRE E, HALDORSE_ T, LUi\G EV, SCHOUL TZ Yr. Survival and prognostic factors in differentiated thyroid cancer. A multivariate analvsis of 10.55 cases. Br J Cancer, 1989,59: 231235
283. TIELENS ET, SHERMAN SI, HRUBAN RH, LADENSON PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinico pathologic study. Cancer, 1994,73: 424-431.
284. TOLLEFSEN HR, SHAII JP, HUVOS AG. Papillary carcinoma of the thyroid: recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. Am J Surg, 1972, 124: 468-472.
285. TUBIAI\A M, SCI ILUMBERGER M, HOUGIER P, LAPLANCIIE A, BENHA\10U E, CARDET P, CAILLOU B, TRAVACL! JP, PARMENTIEH C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer, 198.5, 55: 794804.
286. ZIMMERMAN D, HAY 10, GOUGII IR, GOELLNER JH, RYAN JJ, GRANT CS, MC CONAHEY WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. Surgery, 1988, 104: 1157-1166.
287. ALLWEISS P, BRAUNSTEIN CD, KATZ A, WAXMAN A. Sialadenitis following T131 therapy for thyroid carcinoma: concise communication. J Nucl Med 1984; 25: 755.
288. BACOURT F., ASSELAIN 3., SAVOIE 1. C., D'IIUBERT E., MASSTN JP., LECER A., GARNIER H. Multifactorial study of prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma and a re-evaluation of the importance of age. Br. 1. Surg. 1986 ; 73 : 274-277.
289. BALLANTYNE A1. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. Am J Surg 1994,168: 636-639.
290. BAUDIN E, SCHLUMBERCER M, LIJMBROSO J, TRA V ACLI JP, CAILUm B, PARMENTIER C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patientswith negative radioiodine scan. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 25412544.
291. BAUDINE, TRAVAGLIIP., ROPERSJ., MANCUSI F., MANCUSI G., CAILLOU B., LUMBROSO 1., PARMENTIER C., SCHLUMBERGER M. Microcarcinoma of the thyroid gland: The GustaveRoussy Institute experience (en preparation).

292. BEIERW AL TES, W.H. Carcinoma of the thyroid. Radionuclide diagnosis, therapy and follow-up. Clinics In Oncology 1986; 5: 23-27.
293. BEIERW AL TES WH, NISI 11 Y AMA RH, THOMPSON, NW, COPP JE, KUHO A. Survival time « and cure » in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastas(;s : statistics following University of Michigan therapy. J Nile! Med 1982 ; 23 : 561-568.
294. BLACKEG., SHEPPARD MC., HOFFENBERG R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol1987, 25: 115-120.
295. BRENNAN MD, BERGSTRALI I E1., V AN HEERDEN JA, Me CO'\iAHEY WM Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 1991; 66: 11-22.
296. BRINCKER, H., HANSEN, H.8., ANDERSEN, A.P. Induction of leukemia by 1311 treatment ofthyroid carcinoma. Br. .I. Cancer 197:3 ; 28 : 232-237.
297. BURMEISTER LA, du CRET RP, MAHIASH CN. Local reactions to radioiodinc in the treatment of thyroid cancer. Am J Med 1991 ; 90: 217-222.
298. BUSNAHDO B., CIRELLI ME., RUBELLO D., PELIZZO MR., SIMIONI N., NACAMULLI D. Favorable long term results in patients with small differentiated thyroid cancer not treated with radioiodine. Tumori 1989,75 : 57 -59.
299. BYAR D.P., GREEN, S.B., DOR, P., WILLIAMS D., COLON 1., V AN GILSE HA., MAYER M., SYLVESTER R1., V AN CLABBEKE M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC thyroid cancer cooperative group. Eur. 1. Cancer 1979; 15: 10331041.
300. CARCANCIU ML, ZAMPI C, PUPI A, CASTACNOLI A., ROSAI 1. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florencc, Italy. Cancer 1985; 55: 805-828.
301. CASARA, D., RUBELLO, D., SALADINI, G., PIOTTO A., PELIZZO MH., CIRELLI ME., BUSNARDO B. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. Eur. .I. \f uc!. Med. 1993 ; 20 : 192194.
302. CASARA, D., RCBELLO, D., SALADINI, C., MASAROTTO C, FAVERO A, CIRELLI ME, BUSNARDO B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. 1. Nuc!. Med. 1993 ;34: 1626-1631.
303. CASTILLO LA., YEH SD1., LEEPEH RD., BENUA RS. Bone scans in bone metastases from functioning thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 1980,5: 200209.
304. CECCARELLI C, PACINI F, LIPPI F, ELISEI R, ARGANINI M, MICCOLI P, PINCHERA A. Thyroid cancer in children and adolescents. Surgery 1988; 104: 1143-1148.
305. COBIJHN M., W ANEBO III. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. Am J Surg 1992,164: 671-676.
306. COBURN M, TI_ATES D, W ANEBO HJ: Recurrent thyroid cancer: role of surgery versus radioactive iodine (1131). Ann Surg 1994 ; 219 : 587 -595.
307. COLIEZ, R., TUBIANA, M., SU]\;C S. Disparition dcs metastases pulmonaircs d'un cancer thyroldien sous Paction de]'jode radio-actif 131. J Hadiol Electrol (Paris) 1951 ; 32: 396-397.
308. DE CROaT LI., KAPLAN EL., Mc CORMICK M, STRAUS FIT. \fatural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Cliln Endocrinol Metab 1990, 71 : 414-424.
309. DE CROOT LI, KAPLAN EL : Second operations for « completion » of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. Surgery 1991; 110: 936-940.
310. DE GROOT LJ: Long-term impact of initial and surgical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Mcd 1994 ; 97 : 499-500.
311. DEMEURE MJ., CLARK OJ I. Surgery in the treatment of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin N. Am 1990,19: 66368;3.
312. DE VATHAIRE, F., BLANCHON, S., SCHLUMBERGER, M. Thyroglobulin level helps to predict recurrence after lobo-isthmectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Lancet 1988 ; i : 52-53.
313. DE V ATHAIRE, F., SCHLUMBERGER, M., DELISLE, FRANCESE C., CHALLETON C., DE LA GENARDIERE E., MEUNIER F., PARMENTIER C., HILL C., SANCHO-CARNIER H. Leukemias and cancers following 1311 administration for thyroid cancer. Br I Cancer, 1997; 75: 734-739.
314. DINNEEN, S.F., VALTMAKI, MJ., BERGSTRALH, EJ., GOELLNER, J.R., GORMAN, C.A., HAY, J.D. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. 1. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 2041- 2045.
315. DULGEROFF, AJ., HERSHMAN, 1.M. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr. Rev. 1994 ; 1.5 : 500-515.
316. EDMONDS C1., SMITH T. The longterm hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br I Radiol 1986,59 : 49-51.
317. EMERICK GT, DUH QY, SIPERSTEINAE, BURROW GN., CLARK OH : Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. Cancer 1993 ; 72 : 3287 -3295.
318. EMRICH D., CREUTZIG H. Benefits and risks of radioactive iodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. Prog Surg 1988,19 : 133-146.
319. FEINE U, LIETZENMAYER R, HANKE jp, HELD I, WOHRLE H, MULLER-SCHAUENBURG W. Fluorine -18- FDG and iodine 131 uptakc in thyroid cancer. I Nuel Med 1996, 37 : 1468-1472.

320. FOURQUET A., ASSELAIN B., IOLY 1. Cancer de la thyroi'de. Analyse multidimensionnelle des facteurs pronostiqces. Ann Endocrinol (Paris) 1983,44: 121126.
321. FRANC B. Les aspects anatomo-pathologiques actuels des cancers thyrol'diens differencies de souche follicuiaire (vesiculaire) : interet et necessite d'un langage commun. Ann Chir (Paris) 1995,49: 909-921.
322. FURMANCIIUK AW, AVERKIN 11, EGLOFF B, RUCHTI C. ABELTN T. SCHAPPI W., KOROTKEVTCH EA. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: A study of 86 cases occurring between 1986 (post-Chernobyl) and 1991. Histopathology 1992; 21 : 401408.
323. GOLDMAN, J.M., LINE, B.R., AAMODT, R.L., ROBBINS, J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 1311 uptake post-thyroidectomy for thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 50: 734-739.
324. GORETZKI PE, SIMON D, FRILLING A, WITTE J, REINERS C, GRUSSENDORF M, HORSTER FA, ROHER HD. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. Br J Surg 1993,80: 1009-1012.
325. GREBE SKG, HAY ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. Surg Oncol Clin N Amer 1996 ; 5 : 43-63.
326. GREENLER DP., KLEIN HA. The scope of false-positive iodine-131 images for thyrold carcinoma. Clin Nucl Med 1989,14:111-117.
327. HALL, P., IIOLM, L.E., LUNDELL, G., BJELKENGREN G., LARSSON LG., LINDBERG S., TENNVALL J., WICKLUND H., BOICE JD JR. Cancer risks in thyroid cancer patients. Br. J. Cancer 1991; 64: 159-163.
328. HANDELSMAN, DJ., TURTLE, J.R. Testicular damage after radioiodine (1131) therapy for thyroid cancer. Clin. Endocrinol. 1983 ; 118 : 465-472.
329. HANNEQUIN, P., LIEHN, J.C., DELISLE, MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer: pitfalls of applying the results of published studies to another population. Cancer 1986 ; 58 : 1749-1755.
330. HARACH HR., FRANSSILA KO., W ASENIUS VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A « normal » finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985,56 : 531-538.
331. HARACH HR., WILLIAMS ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. Br J Cancer, 1995,72 : 777-783.
332. HAY, J.D., GRANT, C.S., TAYLOR, W.F., Mc CONAHEY, W.M. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery1987; 103: 1088-1095.
333. HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH. Histological typing of thyroid tumours. International Histological Classification of Tumours. World Ilealth Organization, Vol 11, Second Edition, Springer Verlag, Berlin, 1988.
334. HOEFNAGEL, C.A., DELPRAT, C.C., MARCUSE, ILR., DE VIJLDER, J.1M. Role of Thallium-201 total body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. J. Nucl. Med. 1986; 27: 18541857.
335. HUBERT JP., KIERNANPD., BEAHRS OH., Mc CONAHEY WM., WOOLNER LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. Arch Surg 1980,115 : 394-398.
336. HRAFNKELSSON .T., JONASSON JG., SIGURDSSON G., SIGV ALDASON H., TULINIUS H. Thyroid cancer in Iceland 1955-1984. Acta"Endocrinol (Copenh) 1988,118: 566-572.
337. JOHANSEN K, WOODHOUSE NJ, ODUCBESAN 0: Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine 131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patient with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991 ; 32 : 2.52-254.
338. KASAI N, SAKAMOTO A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. Cancer1987 ;60: 1767-1770.
339. KATOH R, SASAKI J., KURIHARA H. SUZUKI K, IIDA Y, KAWAOI A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 105 consecutive patients. Cancer 1992,70 : 1585- 1.590.
340. KERR, D.1., BURT, A.D., BOYLE, P., Mc F ARLANE GJ., STORER AM, BREWIJ'\ TB. Prognostic factors in thyroid tumours. Br. I Cancer 1986;.54: 47.5482.
341. KUNI, C.C., KLINGENSMITH, W.C. Failure of low doses of 131 I to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. Radiology 1980; 137: 773-774.
342. LANG W., BORRUSCH H., BAUER L. OccuJt carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. AmerJ Clin Patho11988,90 : 72-76.
343. LAQUAGLIA MP., CORBALLY MT., HELLER G EXELBY PR, BRENNAN MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. Surgery 1988,104: 1149-1156.
344. MAIIESIIWARI, Y.K., HILL, C.S., ITA YI\IE, T.P., HICKEY, RC., SAMAAN, N.A. 1311 therapy in differentiated thyroid carcinoma: M.D. Anderson Hospital experience. Cancer 1981 ; 47: 664-671.
345. MARCOCCI C, PACINI F, ELiSEI R, SCHIPANI E., CECCARELLI C., MICCOLI P., ARGANINI M., PINCIIERA. A Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1989; 106: 960966.
346. MARIOTTI S., BARBESINO G., CATUREGL!, P., MARJI\;O M., MANETTJ L., PACINI F., CENTONI R, PI1\\CHERA A. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? .r Clin. Endocrinol. Metab. 199.5; 80 : 468-472.

347. MASSI;\!, J.P., SAVOIE, IC., GARNIEH, H., GUIRALDOJ'\, G., LEGER, F.A., BACOURT, F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of .58 cases with implications for the primary tumor treatment. Cancer 1984 ; 53 : 982-992.
348. MAXON, H.R., SMITH, H.S. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. Endocrinol. Metab. Clin. North Am 1990; 19: 685-718.
349. MAXON, H.R., THOMAS, S.R., HERTZBERC, V.S., KEREIAKES JG., CHEN IW., SPERLING MI., SAENGER EL. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl. 1. Med. 1983 ; 309: 937-941.
350. MAZZAFERRI EL. Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing prognosis and current therapy. Semin Oncol 1987; 14: 315.
351. YIAZZAFERRI EL, YOUNC RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am JMed 1981; 70: 5118.
352. MAZZAFERRI EL, YOUI\G RL, OERTEL JE, KEMYIERER WT, PAGE CP. Papillary thyroid carcinoma. The impact of therapy in 576 patients. Medicine (Baltimore) 1977 ; 56 : 171-96.
353. MAZZAFERRI, E.L., nIIA'iG, S.M. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid canccr. Am. J. Ylcd. 1994; 97: 418-428.
354. MCCONAIIEY WM, IIA Y ID, WOOLI'IER LB, V AN HEERDEN JA., I' AYLOR WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo ClinProc 1986; 61: 978-996.
355. MIRD. : MIRD primer for absorbed dose calculations. The Society of Nuclear Medicine, New-York, 1988.
356. M'KACIIER R, LECAL JD, SCHLUMBERGER M, VOISIN P, AUBERT B, GAILLARD N, PARMENTIER C. Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996, 37: 18601864.
357. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT W A : Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Mctab 1955 ; 15: 1270-1280.
358. MUELLER-GAERTNER HW., SCHNEIDER C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undeteetable in patients with differentiated thyroid canccr. Cancer 1988,61 : 976-982.
359. NEMEC J, ZAMRAZIL V, POHL'NKOV A D, ROHLINC A: Radioiodine treatment of pulmonary metastases of differentiated thvroid cancer. Results and prognostic fa_tors. 'iuklearmedizin 1979; 18 : 86-90.
360. NIEDERLE B, ROKA R, SCHEMPER M., FRITSCH A., WEISSEL M., RAMACH W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. Surgery 1986; 100 : 1088-1097.
361 NOGUCHI M., KINAMI S., KINOSIJITA K KITAGAWA II, THOMAS M, MIYAZAKI I, MICHIGISIII 1', MIZUKAMI Y. Risk of bilateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer. J Surg Onco11993,52 : 155-159.
362. OZATA, M., SUZUKI, S., MIYAMOTO, T., LIU, RT., FIERRO-RENOY, F., DE GROOT, L.J. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated diHerentiated thyroid cancer. J Clin. F:ndocrinol. Metab. 1994; 79: 98-105.
363. PACINI F, VITTII', MARTINO E, GIANI C, BAMBINI G, PINCHERA A, BASCHIERI L. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. Drug Exptl Clin Res 1884,10: 911.
364. PACINI, F., GASPERI, M., FCGAZZOLA, L., CECCARELLI C., LIPPI F.. CENTONI R, MARTINO L PI - CHERA A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J. _ud. Med. 1994,35: 1418-1422.
365. PROYE CAG, DROMER DJIR. C\RNAILLE BM, GONTIER AJP., GAROPOULOS A., CARPENTIER P.. LEFEBVRE 1., DECOULX .\1.. WEMEAU JL., FOSSATI P., SULYIA_ C. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? Wodd J Surg 1992 ; 16 : 640-646.
366. RALL JE., ALPERS JB., LEWALLEN CG., SONENBERG., M. BERMAN, M., RA WSON, R.W. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. 1. Clin. Endocrino!. Metab. 1957 ; 17 : 1263-1276.
367. RAYMOND, J.P., IZEMBART, YI., MARUAC:, V., DAGOLJSSET F., MERCERONRE., VULPILLAT M., VALLEE G. Tcmporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. 1. Clin. Endocrinol. Metab. 1989 ; 69 : 186-190.
368. REGALBUTO C; CeLLO D., VIGNERI R, PEZZINO V. Measurement of iodine before 1311 In thyroid cancer. Lancet 1994,344 : 1501-1502.
369. ROHER HD, GORETZKI PE. Surgical treatment of distant metastases from differentiated thyroid cancer. Prog Surg 1988; 19: 113-132.
370. ROSAI 1 CARCANGIU ML., DE LELLIS RA. Tumors of the thyroid gland. A tlas of tumor pathology. Washington, AFIP, F ascicule 5, 1992.
371. RUSSEL WOo IBA,-"EZ \IL CLARK R, WHITE EC. Thyroid carcinoma. Classification. intraglandular dissemination and clinico-pathologic study based upon whole organ sections of 80 thyroid glands. Cancer 1963 : 16 : 112S- 1160.

372. SAMAAN, XA., SCIH'LTZ, P.J\"., HAYNIE, T.P., ORDONEZ, J\".G. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatmcnt rcsults in 101 patients. 1 Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60 : 376-380.
373. SAMUEL AM., L\""\IKRISH'-",\..'\ TP.. BAGUEL NS., RAJASI IEKHARRAO B. Effect of radioiodine therapy on pulmonary alveolar-capillary membrane Intcgrity. 1 Nucl Mcd 1995,36: 783-787.
374. SCHLUMBERGERM. Caniodine-131whole body scan bc replaced by thyroglobulln measurement in the post surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Mcd 1992: 33 : 172-173.
375. SCHLUMBERGER, M., ARCANGIOLI, 0., PIEKARSKI, ID., TUBIANA, M., PARMENTIER, C. Detection and treatmcnt of lung metastases of di fferentiated thyroid carclnoma in patients with normal chest X-rav..T. Nuc!. Med. 1988 ; 29: 1790-1794. .
376. SCIILUMBERCER, M., CI IARBOHD, P., FRACU, P., GARDET P., LUMBROSO JD., PARMEI\TIER C., TUBIANA M. Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. I Clin. Endocrinol. Metab. 1983 ; 57 ; 148-151.
377. SCHLljMBEHCER .\1., CHARBORD, P., FRACC, P., LC.\IBROSO, 1., PARMEI\TIER, C., TCBIA_A. .\1. Circulating thyroglobulln and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationshlp to serum thyrotropin levels. 1. Clin. EndocrinoI.Metab.1980;51 :513-519.
378. SCHLUMBERCER, .\1., DE VATHAIRE, F., CECCARELLi, C., DELISLE M1., FRA.'iCESE C., COUETTE JE., PINCHERA A., PARMENTIER C. Exposure to radioactive iodine (131-1) for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid eancer patients. 1. Nucl. Med. 1996 ; 37: 606-612.
379. SCHLUMBERCER, M., DE V ATHAIRE, F., TRA V ACLI,J.P., V ASSAL C., LEMERLE 1., PARMENTIER C., TUBIANA M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long ter_l follow-up of 72 patients. 1. Clln. Endoerinol. Metab. 1987 ; 65: 1088-1094.
380. SCHLUMBERCER, M., FHAGL P., PARMENTIER, C., TUBIANA, M. Thvroglohulin assay in the follow-up _f patients wlth differentiated thyroid earcinomas: comparison of its value in patients with or without normal resldual tissue. Aeta Endocrinol. (Kbh) 1981 ; 98: 215-221.
381. SCHLUMBERGER,.\1., TCBIANA, M. Serum Tg measurements and total body 1311 scans In the follow-up of thyrold cancer patients. In : Diagnostlc .\lethods in Clinlcal Thyroidology. I t\\IBCRGER I1. (cd.), Springer-\' erlag. '\cw- York. Inc., 1989; 147-157.
382. SHAH, IP., LOREE, T.R., DIIARKER, D., STRONC, E.W., BECC, C., VLAMTS V. Prognostic factors in dlfferentiated carcinoma of the thyroid gland. Am. 1. Med. 1992 ; 164 : 658-661.
383. SHERMAN SI, TIELENS ET. SOSTRE S, WHARAM MD JR, LADENSO.'i PW. Clinical utllity of post-treatment radloiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. .J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 629634.
384. SIMPSON, W..I., PA]\"ZARELLA, 1'., CARRUTHERS, IS., GOSPODAROWICZ, M.K., SCTCLIFFE, S.B. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. Int.
385. TENENBAUM F., SCHLUMBERGER M., BONNIN F., LUMBROSO JL., AUBERT B., BENALI H., PARME]\"-TIER C. Usefulness oftechnetlum-99 Tn hydroxymethylene disphosphonate scans in localizing bone metastases of differentiated thvroid carcinoma. Eur J Nuc\.vIed 1993,26: 1168-1174.
386. TENENBAUM, F., LUMBROSO, 1., SCHLUMBERGER, M., CAILLOLJ, B., FRAGU, P., PARMENTIER, C. Radiolabeled somatostatin analog scintigraphyin differentiated thyroid carcinoma. 1 Nuc\. Mcd. 1995 ; 36: 807-810.
387. TENENBAUM F, CORO:\IE C, SCHLUMBERGER M, PAR.vIENTIER C. Thyroglobulln measurement and postablative Iodine 131 total bod v scan after total thvroidectomv for dil'ferentiated thyroid 'carcinoma 'in patients wlth no evidence of disease. Eur J Cancer 1996 ; 32A,1262.
388. TENNV ALL 1.. BTGRKLU]\"D, A., MOLLER. T., RA:\STA.\L 1, AKI:<:RMAN, M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyr_id carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. Cancer 1986 ; 57 : 1405-1414.
389. THORESEN, S.O., AKSLE[\, L.A., GLATTRE, K, HALDORSE:\I '1'., LUNG EV., SCHOULTZ M. Survival and prognostic factors in dlfferentiated thyroid cancer. A multivariate analysis of 1055 cases. Br. 1 Cancer 1989; 59: 231-235.
390. TUBIANA, M., HADDAD, K, SCHLUMBERGER, M., HTLL, C., ROUGIER, P., SARRAZIN, D. External radiotherapy in thyroid eaneers. Cancer 198.'"j ; 55 : 2062-2071.
391. TUBIANA, M., LACOUR, 1, MONNIER, 11'. BERGTRON C, GERARDMARCHANT R, ROUJEAU J, BOK B, I' ARMI:<:NTIER C. External radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid cancers. Br. 1 Radio\. 1975 ; 48: 894-907.
392. WINSHIP T.. ROSYOLL RY. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20 year study. Clin Proc Child Ilosp Washington DC, 1970.26 : 327 -:H8.
393. ZIMMEHMAJ\ D., IIA Y ID.. COL"CH IR., GOELLNER JR, RY A:\ JJ.. GRA:\T CS., Mc CONAHEY WYt. Papillary t!nroid carcinoma in children and adults: long term follow-up of 1039 paticnts conservatlvely treated at onc institution during three decades. Surgery 1988, 104: 1157-1166.
394. ZLOCK DW., GREENSPAJ\ FS... CLARK OH., HIGGINS CB. Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. Thyrold 1994, 4: 427-431.
395. BART ALENA L, MARTINO E, P ACCHIAROTTI A, GRASSO L, AGHINILOMBARDI F, BURAn'I L, BAMBINI G, BRECCIA M, PINCHERA A. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin

secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. J Clin Endocrinol Metab 1987,64 : 849-855.
396. BAUDIN E, SCHLUMBERGER M. Levothyroxine treatment in patients with differentiated thyroid carcinoma. In : The Thyroid and tissues. Orgiazzi J, Leclere J (eds). Schattauer, Stuttgart, 1994, pp.213-215.
397. BELLGM, SA WERS JSA, FORFAR JC, DOIG A, TOFT AD. The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. Clin Endocrinol (oxf) 1983,18: 511-516.
398. BIONDI B, FAZIO S, CARELLA C, SABATINID, AMATO C, CITTADINIA, BELLASTELLA A, LOMBARDI C, SACCA L. Control of adrenergic overactivity by b-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1994, 78 : 10281033.
399. BURMEISTER LA, GOUMAZ MO, MARIASH CN, OPPENHEIMER JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992, 75 : 344-350.
400. BUSNARDO B, BUI F, CIRELLI ME. Different rates of serum thyrotropin suppression after total body scan in patients with thyroid cancer: effect of regular doses of thyroxine and triiodothyronine. J Endocrinollnvest 1983, 6 : 3.5-40.
401. CARA YON P, TI IOMAS-MORVAN C, CASTANAS E, TUBIANA M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenyl ate cyclase activity. J Clin Endocrinol Metab 1980, 51 : 915920.
402. CLARK OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J Surg 1981, .5 : 3947.
403. CHILE C. The endocrine depcndency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer 1957,10 : 1119-1137.
404. CUNNINGHAM MP, DUDA RB, RECANT W, CHMIELJS, SYLVESTER JA, FREMCEN A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. Am J Surg 1990, 160: 344-347.
405. DONIACH 1. Effects including carcinogenesis of 1-131 and X-rays on the thyroid of experimental animals: a review. Health Phys 1963, 9: 1357-1362.
406. DUN] IILL TP. Surgery of the thyroid gland (The Lettsomian Lectures). Br MedJ 1937, 1 : 460-461.
407. FRANKLYN JA, BETTERIDGE J, DA YKIN .I, HOLDER R, OATES GD, PARLE JV, LILLEY 1, HEATH DA, SHEPP ARD MC. Long term thyroxine treatment and bone mineral density.] _aneet 1992, 340 : 9-13.
408. HOFFMAN DP, SURKS MI, OPPENHEIMERIH, WEITZMAN ED. Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppression therapy. J Clin Endocrinol Metab 1977, 44: 892-901.
409. KAH\I BB, WEINTRAUB BD, CSAKO G, ZWEIC MH. Factitious elevation of thyrotropin in a new ultrasensitive assay: implications for the use of monoclonal antibodies in « sandwich» immunoas say. J Clin Endocrinol Metab 1988, 66 : 526-533.
410. LADENSON PW. Editorial: thvrotoxicosis and the heart: something 'old and something new. J Clin Endocrinol Metab 1993,77 : :332-333.
411. MECHELANY C, SCHLUMBEHGER M, CHALLETON C, COMOY E, PARMENTIER C. THIAC (3,,5,3'-triiodothyroacetic acid) has parallel effects at the pituitary and peripheral tissue levels in thyroid cancer patients treated with Lthyroxine. Clin Endocrinol (oxf) 1991, 35: 123-128.
412. PACINI F, PINCHERA A, GIANI C, GRASSO L, DOVERI F, BASCHIERI L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. J Endocrinollnvest 1980, 3 : 283-292.
413. PACINI F, LARI R, MAZZEO S, GRASSO L, TADDEI D, PINCHERA A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (oxf) 1985, 23 : 405-411.
414. PETERSEN K, BENGTSSON C, LAPIDUS L, LINDSTEDT C, NYSTROM E. Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with levothyroxine. Arch Intern Med 1990, 150 : 2077 - 2081. 35. ROSS DS. Monitoring L-thyroxine therapy : lessons from the effects of I,-thyroxine on bone density. Am J Med 1991,
415. ROSSI RL, CADY B, SILVERMAN ML, WOOL MS, REMINE RG, HODGE MB, SALZMAN FM. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma· prognostic factors and results of therapy. ArchSurg 1988,123: 569-574.
416. SAWIN CT, HERMAN '1', MOLITCH ME, LONDON MII, KRAMER SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement of thyroid hormone in older hypothyroid patients. AmJ Med 1983, 75: 206-209.
417. SCHLUMBERCER M, CIIARBORD P, FRAGU P, LUMBROSO J, PARMENTIER C, TUBIANA M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. J Clin Endocrinol Metab1980,51 :513-519.
418. SCHLUMBERGER M, DE V A TT IAIRE F, CECCARELLI C, DELISLE MJ, FRANCESE C, COUETTE JE, PINCHERA A, PARMENTIER C. Exposurc to radioiodine (1-131) for scintigraphy or therapy does not preelude pregnancy in thyroid cancer patients. J Nucl Med 1996,37: 606-612.
419. SCHLUMBERGER M, CHALLETON C, DE VATHAIRE F, TRAVACLI JP, GARDET P, LUMBROSO JD, FRANCESE C, FONTAINE F, RICARD M, PARMENTIER C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996, 37 : 598605.

420. SIMPSON W.I, MC KINNEY SE, CARRUTHERS JS, GOSPODAROWICZ MK, SUTCIFFE SB, PANZARELLAT. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. Am J Med 1987, 83: 479-488.
421. SOLOMON BL, W ARTOFSKY L, BURMAN KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid 1993, 3 : 17-23.
422. STAUNTON MD, GREENING WP. Treatment of thyroid cancer in 293 patients. Br J Surg 1976, 63 : 253258.
423. SURKS MI, SCHAD LOW AR, OPPENHEIMER JH. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine : measurement in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J Clininvest 1972, 51 : 3104-3113.
424. DEMEESTER, MIRKINE N, HOOGHE L, VAN GEERTRUYDEN J, DE MAERTELA E R V. Hypocalcemia after thyroidcctomy. Arch. Surg. 1992, 127: 854858.
425. HALPERIN I, NUBIOLA A, VENDRELL J, VILARDELL E. Late-onsct hypocalcemia appearing years after thyroid surgcry. J. Endocrinol Invest; 1989, 12: 419-420.
426. MICHIE W, STOWERS JM, DUNCAN T, PEGG CAS, HAMER-HODGES DW, HEMS G, BEWSHER PD, HEDLEY A.T. Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet 1971, i : 508-514.
427. BOICE JD, ENGHOLM G, KLEINERMAN RA et 37 auteurs. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. Radiat Res 1988, 116: 3-55.
428. BOICE JD, MA_DEL J, DOODY M, YODER R, Mc GOWAN R. A health survey of radiologic technologists. Cancer 1992, 69 : 586-598.
429. DE GROOT LS, REILLY M, PINNAME_ENI K, REFETOFF S. Retrospective and prospective study of radiation induced thyroid disease. Am J Med 1983, 74 : 852-862.
430. DE VAT HAIRE F, FHANc;OIS P, SCHLUMBERGEH M, SCHWEISGUTI I 0, HAHDTMAN C, GRIMAIJD E, OBERLIN 0, HILL C, LEMERLE J, FLA
431. MANT R Epidemiological evidence for a common mechanism for neuroblastoma and differentiated thyroid tumour. Br J Cancer 1992, 65 : 425-428.
432. FOGELFELD L, WIVIOTT MBT, SHORE-FREEDMAN E, BLEND M, BEKEHMAN C, PINSKY S, SCHNEI-DER AB. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. N EnglJ Med 1989, 320 : 835-840.
433. FRAGU P, LEMARCIIAND-VENENCIE F, BENHAMOU S, FRANCOIS P, JEANNEL D, BENHAMOU E, SEZARY-LARTIGAU I, AVRIL MF. Long-term effects in skin and thyroid after radiotherapy for skin angiomas: a french retrospective cohort study. Eur J Cancer 1991, 27: 1215-1222.'
434. FUHST CJ, LUNDELL M, HOLM LE, SILFVERSW ARD C. Cancer incidence after radiotherapy for skin hemangioma: a retrospective cohort study in Sweden. J Nad Cancer Inst 1988, 80 : 1387-1392.
435 FURST CJ, LUNDELL M, HOLM IX Tumors after radiotherapy for skin angioma in childhood. A case-control study. Acta Onco11990, 29 : 557 -562.
436. HANCOCK SL, COX RS, McDOUCALL IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 1991, 325 : 599-605.
437. PERKEL VS, GAIL MII, LUBIN.T, PEE DY. WEII\STEI,\I R, SHORE-FREED\'IA\ K SCHNEIDER AB. Hadiationinduced thyroid neoplams : evidence for familial susceptibility factors. .I Clin Endocrinol Metab 1988, 66: 13161322.
438. RON E, MaDAN B, PRESTON D, ALFANDARY E, STOVALL M, BOICE .TD, .TR. Thyroid neoplasia following lowdosc radiation in childhood. Radiat Rcs 1989,120: 516-531.
439. RON E, LUBIN IH, SHORE RE, MABUCHI K, MaDAN B, paTTERN LM, SCHJ\EIDER AB, TUCKER MA, BOICE .TD. Thyroid cancer after exposurc to cxternal radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995, 141 : 259-277.
440. SCHLUMBERGER M, DE V ATHA IRE F, TRAVAGLI JP, VASSAL G, LEMERLE .T, PARMENTIER C, TUBIA,\IA M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term followup of 72 patients. .T Clin Endocrinol Metab 1987,65 : 1088-1094.
441. SCIILUMBERGER .vI. Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up o[differentiated thyroid carci noma? .I ;\Iud Med 1992., :33 : 172173.
442. SCHNEIDERAB, RECAlyrW, PINSKY SM, RYO UY, BEKERMAN C, SIIOREFHEEDMAI\J E. Hadiation-induced thyroid carcinoma: clinical course and results of therapy in 296 patients. Ann InternMed 1986, 105: 405-412.
443. SCIIJ\EIDER AB, SHORE-FREEDMAN E, WEINSTEIN HA. Radiationinduced thyroid and other head and neck tumors: occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors. J Clin Endocrinol M_tab 1986, 63 : 107-112.
444. SCH,\IEIDER AB, BON E, LUBIN J, STOV ALL M, GIERLOWSKI TC. Doseresponse relationship [or radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for prolonged effects of radiation on the thyroid. J Clln Endoerinol Metab 1993, 77 : 362-369.
445. SHORE RE, LABERT RE, PASTERNACK BS. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis. Arch Environ Health 1976, 31: 1724.
446. SHOBE RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-inducсd thyroid cancer. Badiat Bes 1992, 131 : 98-111.

447. THOMPSON DE, MABUCHI K, ROI\" E SODA M, TOKUI\JAGA M, OCHIKUBO S, SUGIMOTO S, IKEDA T, TERASAKI M, IZUMI S, PRESTOJ\ DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors - Part 11 : solid tumors, 1958-1987. Radiat Res 1994,137: S17-S67.
448. TUCKER MA, COLEMAN C,\I, COX RS, V ARGESE A, ROSENBERG SA. Risk of second malignancies after treatment for Hodgkin's disease. N Engl.T :vied 1988,318:76-81,1988.
449. BOWLTC., TIP LADY P. Radioiodine in human thyroid glands and incidence of thyroid cancer in Cumbria. Br Med J, 1989,299,301-302.
450. CASARA D., RUBELLO D., SALADINI G., PIOTTO A., PELIZZO M.R., GIRELLI M.E., BUSNARDO B. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer : potential risks and recommendations. Eur J Nuel Med, 1993, 20, 192194.
451. DOBYNS B.M., SHELINE G.E., WORKMAN IB., TOMPKINS E.A., Mc CONAHEY W.M., BECKER D.V. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. J Clin Endocrinol Metab, 1974,38,976-998.
452. DOBYNS B.M., HYRMER B.A. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed tc hydrogen bomb fallout. World JSurg, 1992, 16, 126-140.
453. DOTTORINI M.E., LOMUSCIO G., MAZZUCCHELLI L., VIGNATI A., COLOMBO L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med, 1995,36,21-27.
454. EDMONDS CJ., SMITH T. The longterm hazards of the treatment of thyroid cancer. Bd Radiol, 1986,59,45-51.
455. EMRICH D., CREUTZIG H. Benefits and risks of radioactive iodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. Prog Surg, 1988, 19, 133-146, Karger, Basel.
456. France, Ministcre de l'Interieur. Circulaire DGS/92-45 relative a I'administration d'iode stable en cas d'accident nucleaire. 18 Aout 1992.
457. FREITAS IE., SW A\fSON D.P., GROSS M.D., SISSON 1C. lodine-131 : optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? J Nuel Med, 1979,20,847-850.
458. GLOBEL B., GLOBEL I i., OBERHAUSEN E. Epidemiologic studies on patients with iodine-131 diagnostic and therapy. In : Kaul A., Neider R., Pensko 1 et al., eds. Radiation Risk Protection, vol. IT. International Radiation Protection Association. Koln : Fachverband filr Strahlenschutz e.v., 1984,565-568.
459. GOLDMAN M.B., MALOOF F., MONSON R.R., ASCHENGRALL A., COOPER D.S., RIDGWAY E.C. Radio-active iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. Am J Epidemiol, 1988, 127, 969-980.
460. HALL P., BOICE ID., BERG G, BJELKENGREN G., ERICSSON IJ.A., HALLQUIST A., LIDBERG M., LUNDELL C., MATTSSON A., TENNVALL1, WICKLUND K., HOLM L.E. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet, 1992,340, 1-4.
461. HALL P., HOLM L.E., LUNDELL G., BJELKENGREN G., LARSSON L.G., LINDBERG S., TENNY ALL 1, WICKLUND H., BOICE J.D. Jr. Cancer risk in I thyroid cancer patients. Br J Cancer, 1991,64,159-163.
462. HAWKINS M.M. Is there evidence of a therapy related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors ? J :\lad Cancer Inst, 1991, 8:3, 1643-1650.
463. HAYEK A., CHAPMAN E.M., CRA WFORD J.D. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. N EnglJ Med, 1970,283,949-953.
464. HOLM L.E., WIKLUND K.E., LUNDELL G.£., BERGMAN N.A., BJELKENGREN G., ERICSSON C.B.C., CEDERQUIST E.S., LIDBERG M.E., LINDBERG RS., WICKLUND H.Y., BOICE ID. Cancer risk in a population examined with diagnostic doses of 131-1. .I Natl Cancer Inst, 1989, 81,302-306.
465. HOLM L.E., HALL P., WIKLUND K.,LUNDELL C., BERG G., BJELKENGREN G., CEDERQljIST E., EHICSSON [IB., IIALLQUIST A., LARSSON L.G., LIDBERG M., LINGBERG S., TENNY ALL .T., WICKLUND H., BOICEJ.D. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. .T Nad Cancer Inst, 1991,83, 1072-1077.
466. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Principles for intervention for protection of the public in a radiological emergency (ICRP Publication 6:3). Pergamon Press, New-York,1991
467. KARAOGLOL A, DESMET G, KELLY G:\, MENZEL IIG. The radiological consequences of the Tchernobyl accident. Publication EIJR 16544 EN of the Commission of the European Communities, Brussels, Luxembourg, 1996.
468. KAZAKOV YS, DEMIDCHIK EP, ASTAKHOYALN. Thyroid cancer after Tchernobyl. Nature, 1992,359,21.
469. KERBER RA., TILL IE., SIMON S.L., LYON IL., THOMAS D.C., PRESTON MARTIN S., RALLISON M.L., LLOYD R.D., STEVENS W. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. .TAMA, 199:3, 270,2076-2082.
470. LOEVINGER R, BUDINGERTF, W ATSON EE. MIHD primer for absorbed dose calculations. The Society of Nuclear Medicine. New- York, 1988.
471. MKACHER R, LEGAL JD, SCHLUM BERGER M, VorSIN P, AUBERT B, GAILLARD N, PARMENTIER C. Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma. .I Nucl Med, 1996,37: 18601864.

472. NAUMAN 1, WOLFF 1 Iodide prophylaxis in Poland after the T chemobyl reactor accident: benefits and risks. Am J Med, 1993, 94, 524-532.
473. PACINI F., GASPERI M., FUGAZZOLA L., CECCARELLI C., LIPPI F., CENTONI R., MARTINO E., PINCHERA A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine.'J Nucl Med, 1995,35,14181422.
474. RAYMOND IP., IZEMBART M., MARLIAC V., DAGOUSSET F., MERCERON R.E., VULPILLAT M., VALLEE G. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. J Clin Endocrinol Metab, 1989,69,186-190.
475. SAENGER E.L., THOMA G.E., TOMPKINS E.A. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. JAMA, 1968,205, 147-154.
476. SAFA A.M., SCHUMACHER O.P., RODRIGUEZ-ANTUNEZ A. Long-tenn follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (1131) for hyperthyroidism. N EnglJ \led, 1975,292,167-171.
477. SCHLUMBERGEH M. Cancers de la thyroi'de aprcs Tchernobyl. Importance de la prophylaxie par Ie K I. Hadioprotection, 1994,29,397-404,.
478. SCHLUMBERGER M., DE V ATHAJRE F., CECCARELLI C., DELISLE M.J., FRANCESE C., COUETTE 1E., PI:,\)CHERAA., PARMENTIER C. Exposure to radioiodine (1-131) for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. .I Nucl Med, 1996,37,606-612.
479. SCHLUMBEHGER M, CIIALLETON C, DE VATHAIRE F, THAVAGLI .IP, GARDET P, LUMBROSO JD, FHAN-CESE C, FOKT AI.\IE F, RICARD M, PARMENTIER C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastascs from thyroid carcinoma. J Nucl Med, 1996, 37, 598605.
480. SCHULL W..J., OTAKE .\1., NEEL !V. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. Science, 1981, 213, 12201227.
481. YOSH (MOTO Y. Cancer risk among childrcn of atomic bomb survivors. A review of RERF cpidemiologic studies. JAMA,1990,264,596-600.
482. BAKER H.W. Anaplastic thyroid cancer twelve years after radioiodine therapy. Cancer 1969; 23: 885-890.
483. BATTISTA S., MARTELLI M.L., FEDELE M., CHIAPPETTA G., TRAPASSOF.,DE VITAG.,BATTAGLIAC., SANTORO M., VIGLIETTO G., FAGIN IA., FUSCO A. A mutated p53 gene alters thyroid cell differentiation. Oncogene 1995 ; 11 : 2029-2037.
484. CARCANGIU M., STEEPER '1'., ZAMPI G., ROSAI I Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. Am J Clin Pathol1985 ; 83 : 135-158.
485. CRILE G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer1957; 10: 1119-1137.
486. DONGHI R, LONGONI A., PILOTTI S., MICHIELI P., DELLA PORTA G., PIEROTTI M.A. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. J Clin Invest 1993 ; 91 : 17531760.
487. FAGIN IA., MATSUO K., KARMAKAR A., CHEN D.L., TANG S.II., KOEFFLER H.P. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. J Clin Invest 1993; 91: 179-184.
488. HEDINGER C., WILLIAMS E.D., SOBIN L.H. IIistological typing of thyroid tumours. Second Edition World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, 1988.
489. KIM J.JI., LEEPER R.D. Trcatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination Doxorubicin and radiation therapy. Cancer 1987 ; 60 ; 2372-2375.
490. LEMOINE N.R, MAYALL KS., WILLIE F.S., WILLIAMS KD., GOYNS M., STRINGER 8., WYNFORD-THOMAS D. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. Oncogene 1989 ; 4 ; 159164.
491. LIVOLSI V.A., BROOKS J..T., ARENDASH-DURAND B. Anaplastic thyroid tumors; immunohistology. Am J Clin Path 1987 ; 87 : 434-442.
492. NEL C,J.C., VAN HEERDEN IA., GOELLNER IR, GHARIB H., Mc CONAHEY W.M., TAYLOR W.F., GRANT C.S. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc 1985 ; 60 ; 5158.
493. PACINI F., PINCHERA A., MANCUSI F., POLLINA L., FONTANINI G., BEVILACQUA G., CARTEI F., MICCOLI P., BASOLO F. Anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective clinical and immunohistochemical study. Oncol Reports 1994; 1 ; 921-926.
494. POLLINA L., PACINI F., FONTANINI C., VIGNATI S., BEVILACQUA C., BASOLO F. Bcl-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinoma. Br J Cancer 1996 ; 73 : 139143.
495. SCHLUMBERGER M. CHALLETON C., DE VATHAIRE F., TRAVAGL1J.P., GARDET P., LUMBROSO ID., FRA_CESE C., FONTAINE F., RICARD M., PARMENTIER C. Radioactivc iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nue! Mcd 1996; 37 : 598605.

496. SCHLUMBERGER M., PARMENTIER C., DELISLE M.I, COUETTE I£., DROZ IP., SARRAZIN D. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer 1991 ; 67 : 564-566.
497. SHIMAOKA K., SCHOENFELD D.A., DE WYS W.D., CREECH R.H., DE CONTI R. A randomized trial of Doxorubicin versus Doxorubicin plus Cisplatin in patients with advanccd thyrold carcinoma. Cancer 1985; 56: 2155-2160.
498. SIMPSON W.J., PANZARELLA T., CARRUTHERS IS., GOSPODAROWICZ M.K., SUTCLIFFE S.B. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. Int J Radiation Onco! Biol Phys 198Ϩ ; 14 : 10631075.
499. TALLROTH K, WALLIN G., LUNDELL G, LOWHAGEN T., EINHORN 1. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer 1987; 60: 1428-1431.
500. TENNV ALL I, LUNDELL G., IIALLQUIST A., WAHLBERG P., WALLIN G., TIBBLIN S. and the Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Croup. Combined doxorubicin, hyperfractionated radlotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carclnoma. Cancer1994; 74: 1348-1354.
501. TUBIANAM., HADDAD E., SCHLL'\1BERGEH M., HILL C., ROUGIEH P., SARRAZIN D. External radiotherapy in thyroid cancers. Cancer 1985 ; 55 : 20622671.
502. TUBIANA M. Repopulation in human tumors: a biological background for fractionation in radiotherapy. Acta Oncol 1988 ; 27 : 83-88.
503. VENKATESH V.S.S., OHDONEZ N.C., SCHULTZ P.N., HICKEY R.C., COEPFERT H., SAMAAN N.A. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 1990; 66 : 321-330.
504. WILLIAMS E.D. Pathologic and natural historv of thyroid cancer. Recent results. Cance_ Res 1'980 ; 73 : 47-55.
505. ALBORES-SAA YEDRA 1. .VIONTFOHTE 11. '\ADJI \1. \1ORALES AR. Ccell hyperplasla in thyroid tissue adjacent to follicular ccll tumors. limn Pathol 1988,19: 795-799.
506. BAUDIN E, LUMBROSO 1, SCIILCMBERGER M, LECLERE J, GTAMMARILE F, GARDET P, ROCIm A, TRAVAGL! .1£1, PAHMENTIER C. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. .I l\ucl Med 1996.37 : 912-916.
507. BAULTEU IL, GULLOTEAL D, DELISLE M.I, PERDRISOT R, CARDET P, DELEPTNE BAULIEL F, DUPONT IL, TALBOT JN, COIfrRTS G, CALMETTES C. Radloiodinated metaiodobenzylguanidlne uptake in medullary thyroid cancer. A french Cooperative Study. Cancer 1987, 60: 2189-2194.
508. BELDIORD C, DESCLAUX-ARRAMOI'>D F, RAFFIN-SANSON M, CORVOL IC, DE KEYZER Y, LUTON IP, PLOIJII'> PF, BERTAGNA X. The RET proto oncogene in sporadic pheochromocytomas : frequent \IE'\ 2 - like mutations and new molecular defects. 1 Clin Endocrinol Me1ab 199J. 80: 20632068.
509. BCS:\AHDO 13, GIHELLT ME, SIMIONI N, :\ACA'\1IJLLI D, BUSETTO E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoemhryonic antigen levels in the followup of medullary thyroid carcinoma. Cancer 1984, 53: 278-28.5.
510. CAILLOU B. Histogenesis of medullary thyroid carcinoma. In : Medullary Thyroid Carcinoma. Calmettes C, Gulia_a 1M, Eds. Colloque INSEHM/.lohn Libbey, Eurotext Ltd 1991, 211 : 5:3-57.
511. CARLSO_ nL BRACA'IO'ITES J.JACKSON C E, CLARK R LACROL\ A. WELLS SA, GOODFELLOW Pl. Parent of origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2b. Am 1 Hum Genet 1994,55: 1076-1082.
512. CLARKE S, LAZARUS CR, WRAIGHT P, SA_PSO'I C. 'L\ISEY MN. Pentavalent (99mTc) mISA. (131) MTBG and (99mTc) 'IDP. An evaluation of three imaging techniqlH'" in patients with medullarv carcinoma of the thuoid. 1 Nucl _ed'1988. :29 : :3:3-38. .
513. FUGAZZOLA L. PINCHERA A, LUCHETTI F, IACCONIP, MICCOLI P, ROMEI C, PCCCINI M, PAC I". F. Disappearance of serum calcitonin after total thyroldectomy in medullary thyroid carcinoma. Jnt J Bioi Markers 1994, 9 : 21-24.
514. GAGEL RF, JACKSO" CE, BLOCK MA, FELDMAN ZT. REICHLIN S, HAMILTON BP, TASHJIAN AH. Age related probability of development of hereditary medullary thyroid carcinoma. J Pedlatr 1982,101 : 941-946.
515. GAGEL RF, TASHJIAN AH, CUMMINGS 1', PAPATHANASOPOULOS", KAPLA.c_ MN, DE LELLIS RA, WOLFE HJ, REICHLIN S. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. 1\" Engl J -"led 1988,318: 478-484.
516. GAGEL RF, LEVY ML, DONOVAN DT, ALFORD BR, WI IEELER T, TSCHEN JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. Ann Intern Med 1989,111 : 802-806.
517. BELLET D, LENOIR G, PARMK\TIER C. Early detection of inherited MTC. In : Medullary Thyroid Carcinoma, CalmeHes C, Guliana JM, Eds. Colloquc INSERMIJohn Libbev Eurotext Ltd 1991,211 .237-239. .
518. GAUTVIK KM, TALLE K, HAFER B, JORGENSEN OC, AAS M. Early llver metastases in patlents with medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 1989,63: 175-180.
519. GUILLOTEAU D, PERDRISOT R, CALMETTES C, BEAULIEU JL, LECOMTE P, KAPHAN G, MILHAUD G, BESNARD .IC, JALLET P, BIGORGNE JC. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonln assay using monoclonal antibodies. Criteria for the pentagastrin stimulation test in hereditarv MTC. J Clin Endocrinol Metab 1990',71: 1064-1067.
520. HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH. The WI 10 histological classification of thyroid tumors: a commentary on the Second Edition. Cancer 1989, 63 : 908911.

521. HOSKIN PJ, HARMEH C. Chemotherapy for thyroid cancer. Radiother Oncol 1987,10: 187-194.
522. MULLIGAN LM, PO:_DER BAI Genetic basis of endocrine disease: Multiple Endocrine Neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab 1995,80 : 1989-1995.
523. MCRE A, GICQUEL C, ABDEL_fOUME:\E;\, TENENBAUM F, FR_ '\CESE C, TRAVAGLI IP, CARDET P, SCHLUMBERGER M. Cushing's syndrome in medullary thyroid carcinoma. 1 Endocrinol Invest 1995, 18 : 180-185.
524. ORLA:\DI F, CARACI P, BERRUTI A, PIJLiGIIEDDU 13, PIV ANO G, DOGLIOTTI L, ANGELI A. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Ann Onco11994, 5: 763-765.
525. PACI"I F, ELISEI R. A;\ELLI S. GASPERI;\I L. SCIIIPA;\I E. PI;\CHERA A. Circulating neuron-specific enolase in medullary thyroid cancer. Int 1 Bioi Markers 1986, 2: 85-88.
526. PACINI F, FUGAZZOLA L, BASOLO F, ELISEI R, PINCHERA A. Expression of calcitonin gene-related peptide in medullary thyroid cancer. 1 Endocrinol Invest 1992,15 : 539-542.
527. PACINI F, BASOLO F, ELISEI R, FUGAZZOLA L, COLA A, PI'\'CHERA A. Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. Am 1 Clin Patho11991, 95 : 300-308.
528. PACINI F, FONTANELLI M, FUGAZZOLA L, ELISEI R, ROMEI C, DI COSCIO G, MICCOLI P, PINCHERA A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin EndocrinolMetab 1994,78: 826-829.
529. PACINI F, MARTINO E, ROMEI C, CECCHERINI I, BASOLO F, IACCONI P, PINCHERA A. Treatment of preclinical medullary thyroid carcinoma in MEN 2a gene carriers. Lancet 1994, 344 : 1984-1985.
530. PACINI F, ROMEI C, MICCOLI P, ELISEI R, MOLiNARO E, MANCUSI F, IACCONI P, BASOLO F, MARTINO E, PINCHERA A. Early treatment of hereditary medullary thy_oid carcinoma after attribution of multiple endocrine ncoplasie type 2 gene carrier status by screening for ret gene mutation. Surgery 1995, 118 : 1031- 1 0:35.
531. PARKER LN, KOLLIN J, WU SY, RYPI:\'S EB, IULER GL. Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary, papillary, follicular, and undifferentiated pattern. Arch Intern Med 1985, 145: 1507-1509.
532. PASINI B, CECCHERINI I, ROMEO G. Het mutations in human disease. Trends In Genetics 1996, 12 : 138-144.
533. PELTIERP, CURTET C, CHATALJF, LE DOUSSAL 1M, DANIEL G, AIL LET G, GRUAZ-GUYON A, BARBER 1, DELAAGE M. Radioimmunodetection of medullary thyroid cancer using a bispecifie anti-CEAlanti-indium-DTP A antibody and an Indium-I11labcled DTP A dimer. 1 Nucl Med 1993, 34: 12671273.
534. PETURSSON SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma: complete response to combination chemotherapy with Dacarbazine and 5 Fluorouracil. Cancer 1988, 62 : 1899-1903.
535. RIEU M, LAME MC, RICI IARD A. LISSAKB, SAMBORTB, VUONG-_GOC p. BERROD JL, FOMBEUR Jp. Preyalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of rourinc measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodule". Clin Endocrinol (Oxf) 1995, 42 : -I5:3457.
536. ROMEI C. ELISEI R, pINCHERA A. CECCHER!:\I I, MOLINARO E, _A_CUSI F. .\IARTINO E, ROMEO G. I' ACI_I F. Somatic mutations of the ret proto-oncogene in sporadic medullary thvroid carcinoma are not restricted to ex_n 16 and are associated with tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab 1996,81: 1619-1b:22.
537. RUSSEL CF, V AN HEERDEN JA, SIZEMORE GW, EDIS AJ, TAYLOR WF, REMINE WI I, CARNEY JA. The surgical management of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1983, 197: 42-48.
538. SAAD MF, FRITSCHE HA, SAMAAN NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. J Clin EndocrinolMetab 1984, 58': 889-894.
539. SAAD MF, ORDONEZ NG, GUIDO JJ,SAMAAN N A. The prognostic valuc of calcitonin immunostaining in medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984,59 : 850-8,")6.
540. SAAO MF. ORDONEZ :\C. RASHID RK, GCIDO JJ, HILL CS, HICKEY RC, SAMAA. '\ 'I A. A stu dy of the clinical features and prognostic factors in 161 patients "ith medullary thyroid carcinoma. Medicine 198-1.6.'3 : .'319-.'342.
541. SAMAAN NA, SCHIL TZ P:\. IIICKEY RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy in MTC patients. .I Clin Endocrinol Metab 1988, b7:801-805.
542. SANTORO M, CARLOMAGNO F, ROMANO A, BOTARO DP, OATHAN NA, GRIECO M, FUSCO A, VECCHIO G, MATOSKOVA B, KRAUS MH, DI FIORE PI'. Activation of RET as a domi nant transforming gene by germline mutations of \1E:\ 2a and .'vIE 2b. Science 1995. 267 : :381-:38.3.
543. SCHLUMBERGER M, ABDELMOLJMENE N, DELISLE MI, COUETTE .IE. Treatment of advanced medullarv thvroid cancer with an alternative corr_bin_tion of 5 FLJ-Streptozotocin and 5 FLJ-Dacarbazine. Br .I Cancer 1995, 71 : 363-365.
544. SIMPSON NE, KIDD KK. GOODFELLOW PJ, \Ie DER\IID H. \IYERS S, KIDD IR. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. Nature 1987, 328 : 528-530.

545. SIZEMORE GW. Stimulation tests for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Mayo Clin Proc 1975, 50 : 53-56.
546. SOBOL H, NAROD SA, NAKAMURA Y, BO:\EU A, CALMETTES C, CHADE:\AS D, CHARPENTIER G, CIIATAL JF, DELEPINE N, DELISLE M1, DCPO:\D IL. GARDET P, eODEFROV H, GULLALSSEAL: PJ, GUILLALJSSEAC-SCHOLER C, HOUDENT C, LALAC ID, \IACE G. PARMENTIER C, SOUBRIER F. TOL-:\IAIRE 1, LENOIR eM. Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with D:\A polymorphism analysis. :\ Eng! J \led 1989,321 :966-1001.
547. THOMAS PM, GAGEL RF. Advances in genetic screening for multiple endocrine neoplasia type 2 and the implications for management of children at risk. Endocrinologist 1994, 4 : 140-146.
548. TISELL LE, I {ANSSON e, JANSSON S, SAL_NDER H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. Surgery 1986,99 : 60-66.
549. LTIGER RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. N Engl.T Med 1994, 331 : 870-871.
550. VISTELLE R, GRULET H, GIBOLD C, CHAUFOUR-HIGEL B, DELEMER B, FA Y R, DELISLE M1, CARON J. Highpermanent plasma adrenaline levels. A marker of adrenal medullary disease in medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrjn_I (oxl) 1991,:34 : 1:33-138.
551. W MIL RA, BOHEB AD. Surgery of Ccell carcinoma of the thyroid. Prog Surg 1988,19: 100-112.
552. WELLS SA. CHI DD, TOSHIMA K, DEH:\"ER !.P. COFFIN CM, DOWTON B, IVA:\OnCH JL, DE BENEDETTI MK. D1LLEY WC, MOLEY JF, :\OR1'0:\ JA. DO.\IIS-KELLER J. Predictive D:\A testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2a. Ann Surg 199-1. 220: 2:3":-250.
553. WU LT, AVERBITH so. BALL OW, DE BUSTROS A. BA YLI:\ SB. YIAC CUIRE III WP. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Cancer 199-+. 73 : 432--+:36.
554. ZEDENIC"S J. ".ALLIN G, HA\IBERGER B,]\ORDE:\SKIOLD \1. \'\EBER C, LARSSO1\ C. Somatic and \IE:\ 2a de novo mutation in the RET proto-oncogene by screening of sporadic .vITC. Hum .vIol Genet 1994, 3 : 1259-1262.
555. ZEDENIUS J, LARSSON C, BERCIIOL\I I. BOVEE J, SVENSSON A, HALLE:\CRE:\ B. CRIYIELII"S L. BACKDAHLC. Mutations of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80 : 3088-3090.
556. AOZASA K, INOUE A, YOSHI\IIK\ H, MIY Aucm A, MA TSUZCK_ F. H.\IA K. Plasmocytoma of the tII\Toid gland.Cancer 1986 : .58 : 10.5-110: c
557. BUSS DH, MARSHALL RB, BAIRD Fe. MYERS RT. Paraganglioma of thc thyroid gland. Am 1 Surg Pathol1980 : 589-593.
558. FISHER IE. COO:\"EY DR. YOORHESS ML, IE\'rETT TC Ir, Teratoma of thyroid gland in infancy: review of the literature and two case reports. 1 Surg Oncol1982 ; 21 : 135-139.
559. FOUCAR E, ROSAI J, DORFMAN RF. Sinus histocytosis with massive lymphadenopathy: an analysis of 14 deaths occurring in a patient registry. Cancer 1984; 54: 1834-1840.
560. RUCHTI C. GERBER IIA, SCHAFFNER T. factOr nII related antigen in mal ignam hemangioendotheliomas of the thYroid. Additional evidence for the endothelial origin of the tumor. Ann J CIin Pathol1984 ; 82: 474-480.
561. SALI IA'-'Y KE, PIETRA GG. Extranodal lymphoid disorders. Am 1 Clin Path 1993; 99: 472-485.
562. TSANG R"'. GOSPODARO\\ICZ .\1K, SUTCLIFFE SB. STIRGEO:\" IFG, PA_ZARELLA T. PATTERSO_ BI. Non-Hodgkin', lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. Int J Radiation Oncology Bioi PIn' 199:-3 : 27 : 559-604.

جدول المحتويات

الباب الأول : الإمراضية العقدية..9

الفصل الأول : العقد الدرقية 11

1-1 مقدمة 11

1-2 طبيعة العقد الدرقية 12

1-2-1 العقيدات الدرقية اللا ورمية 12

1-2-2 العقيدات السليمة والعقيدات الخبيثة 14

الأنواع الأخرى للسرطانات الأندر.. 15

1-2-3 العقيدات الدقيقة 15

1-3 استقصاء عقيدة درقية سريرية.. 15

1-3-1 السوابق الشخصية (العوامل المؤهبة الشخصية)............................... 15

1-3-2 الفحص السريري... 17

1-3-3 الفحوص المخبرية 17

1-3-4 التصوير.. 18

1-3-5 الفحص الخلوي لنواتج البزل بالإبرة الرقيعة 19

1-3-6 البروتوكول التشخيصي... 21

1-4 المعالجة 23

1-1-4 المعالجة الجراحية 23

1-4-2 المعالجة الطبية 23

1-4-2-1 العقيدات الباردة السليمة الصلبة 23

1-4-2-2 العقيدة الحارة.. 25

1-4-2-3 معالجة الكيسات الدرقية 26

1-5 خاتمة 26

الباب الثاني : المفاهيم والقواعد الأساسية 27

الفصل الثاني : الإمراضية الورمية 29

2-1 مقدمة 29
2-2 تشريح الغدة الدرقية 29
2-2-1 في الحياة الجنينية 29
2-2-2 تشريح الغدة الدرقية الطبيعية 30
2-3 الأورام الحميدة ذات المنشأ الحويصلي 31
2-4 السرطانات المتمايزة ذات المنشأ الجريبي 32
2-4-1 السرطان الحليمي الدرقي 32
2-4-1-1 الأشكال النسيجية الاعتيادية 32
2-4-1-2 متغيرات السرطان الحليمي الدرقي 35
2-4-2 السرطان الجريبي الدرقي 36
2-4-2-1 الأشكال النسيجية الاعتيادية 36
2-4-2-2 متغيرات السرطان الجريبي 37
2-5 الأورام الأخرى 38
2-6 خاتمة 38

الفصل الثالث : الوبائية 41

3-1 مقدمة 41
3-2 الوبائية الوصفية 41
3-2-1 نسبة الحدوث 41
3-2-2 الوفاة 42
3-2-3 سرطانات الدرق الدقيقة Microcancers 42
3-2-4 الاختلافات الإثنية (العرقية) 42
3-2-5 مميزات سرطان الدرق 43
3-2-6 تطور نسبة الحدوث والوفاة مع الزمن 45
3-3 عوامل خطورة سرطان الدرق 45
3-3-1 السوابق العائلية 45

3-3-2 السوابق المرضية الدرقية الحميدة 46
3-3-3 العوامل الهرمونية والتوالد 47
3-3-4 الوارد الغذائي من اليود 48
3-3-5 العوامل الأخرى المرتبطة بالتغذية والبيئة 49
3-4 خاتمة 49

الفصل الرابع : الجينات الورمية ومضاداتها 51

4-1 المقدمة 51
4-2 المورثات الورمية وأورام الدرق 53
4-2-1 المورثة الورمية RAS 53
4-2-2 طفرات جينة مستقبل TSH (TSH-R) والبروتين GαS (المورثة الورمية GSP) .. 54
4-2-3 المورثة الورمية RET-PTC 57
4-2-4 المورثة الورمية TRK 59
4-2-5 المورثة الورمية MET 60
4-2-6 الجينات الورمية الأخرى 60
4-3 الدراسة المشتركة للمورثات الورمية المختلفة في نفس الورم 60
4-4 مضادات الجينات الورمية 61
4-5 الأورام الدرقية بعد التشعيع 61
4-5-1 الاستعداد الوراثي 61
4-5-2 تأثير العمر عند التشعيع 62
4-5-3 الشذوذات المورثية في الأورام الحادثة بعد التشعيع 62
4-6 خاتمة 63

الباب الثالث : سرطانات الدرق المتمايزة 67

الفصل الخامس: العوامل الإنذارية 69

5-1 مقدمة 69
5-2 العوامل الإنذارية المرتبطة بالمريض 70
5-2-1 العمر 70

5-2-2 الجنس 71
5-2-3 أمراض المناعة الذاتية الدرقية 72
5-3 العوامل النسيجية المرضية 72
5-3-1 النمط النسيجي ومتغيراته 72
5-3-2 درجة التمايز الخلوي والصيغة الصبغية ploïdie 73
5-4 الكتلة الورمية 74
5-4-1 الورم الدرقي 74
5-4-2 المركزية المتعددة 75
5-4-3 الغزو خارج المحفظي 75
5-4-4 النقائل العقدية 76
5-4-5 النقائل البعيدة 77
5-5 العوامل الجزينية 77
5-6 العوامل الإنذارية المرتبطة بالمعالجة 78
5-6-1 مساحة الجراحة البدئية 78
5-6-2 المعالجة باليود 131 بعد الجراحة 78
5-7 الواسمات الورمية 79
5-8 أنظمة الحصيلة الإنذارية 79
أولاً: نظام المنظمة الأوروبية للبحث في معالجة للسرطان (OERTC) 79
ثانياً: نظام معهد غوستاف روسو الفرنسي Gustave Roussy (IGR) 81
ثالثا: تصنيف TNM للاتحاد العالمي ضد السرطان 82
رابعاً: نظام AMES، الموضوع في عام 1988 83
خامساً: النظام المطور في جامعة شيكاغو عام 1990 84
سادساً: أنظمة AGES وMACIS 84
سابعاً: نظام حصيلة جامعة ولاية أوهايو 86
5-9 خاتمة 87

الفصل السادس : المعالجة البدئية 89

6-1 مقدمة 89
6-2 المعالجة الجراحية 89

6-2-1 التقييم قبل الجراحي والمعلومات عن المريض 89
6-2-2 جراحة الدرق 90
6-2-2-1 مساحة الجراحة الدرقية 90
6-2-2-2 الدلائل التي هي في مصلحة استئصال الدرق الكامل.............. 93
6-2-3 جراحة العقد اللمفاوية.. 96
6-2-4 إعادة التداخل الجراحي 98
6-2-5 الفترة التالية للجراحة.. 100
6-2-6 الاختلاطات.. 100
6-3 المعالجة باليود 131 101
6-3-1 الأسس الفيزيائية... 101
6-3-2 الأسس الشعاعية الحيوية Radiobiologique.................................. 102
6-3-3 الحماية من الإشعاع 104
6-3-4 قياس الجرعة 105
6-3-5 استطبابات المعالجة باليود 131 التالية للجراحة............................. 105
6-3-5-1 الأهمية... 105
6-3-5-2 الاستطبابات 108
6-3-6 البروتوكول 109
6-3-7 التأثيرات الثانوية المبكرة... 110
6-4 المعالجة الإشعاعية الخارجية 110
6-4-1 التقنية 110
6-4-2 الاستطبابات 111
6-5 خاتمة 112

الفصل السابع : المراقبـــة 113

7-1 مقدمة 113
7-2 المنهجية... 113
7-2-1 الفحص السريري والإيكوغرافي 113
7-2-2 التصوير الشعاعي Radiographie 114
7-2-3 معايرة التيروغلوبيولين في المصل... 115

7-2-3-1 طرائق المعايرة 115
7-2-3-2 النتائج 117
7-2-3-3 حالة المرضى مع اثبات لوجود المرض 117
7-2-3-4 حالة المرضى الذين لا يوجد لديهم إثبات على وجود المرض 119
7-2-3-5 القيمة التوقعية لقيمة Tg 121
7-2-4 التصوير الومضاني للجسم كاملا باليود 131 124
7-2-4-1 تثبيت اليود 131 من قبل النسيج التنشئي 124
7-2-4-2 أجهزة الكشف 127
7-2-4-3 التصوير الومضاني التالي للعلاج 128
7-2-4-4 النظائر الواسمة الأخرى 128
7-3 استراتيجية المراقبة 130
7-3-1 الفترة البدئية 130
7-3-2 المتابعة اللاحقة 131
7-4 خاتمة 133

الفصل الثامن : النكس الموضعي-الناحي 135

8-1 مقدمة 135
8-2 العوامل الإنذارية للحدوث 135
8-3 طريقة الاكتشاف والتظاهر السريري 136
8-3-1 النكس في مستوى المقر الدرقي 136
8-3-2 النكس العقدي 137
8-3-3 النكس خارج العقدي 138
8-4 المعالجة 138
8-4-1 النكس الدرقي أو العقدي بعد الاستئصال الفصي 138
8-4-2 النكس العقدي أو الدرقي بعد استئصال الدرق التام 138
8-4-3 الآفات العقدية المنصفية 141
8-4-4 الآفات العقدية خلف الحنجرية 141
8-4-5 غزو المحور التنفسي-الهضمي 141
8-4-6 الاختلاطات 142

8-4-7 المعالجات المتممة 142
8-5 الحياة بعد النكس الموضعي-الناحي 142
8-6 خاتمة 143

الفصل التاسع : النقائل البعيدة 145

9-1 مقدمة 145
9-2 العوامل الإنذارية للحدوث 145
9-3 تحديد التوضع 147
9-4 التظاهر 147
9-4-1 المظاهر السريرية 148
9-4-2 المظاهر الشعاعية 148
9-4-3 تثبيت اليود 131 148
9-4-4 معايرة التيروغلوبيولين في المصل 149
9-5 الاستقصاء قبل العلاجي 151
9-6 الطرق العلاجية 151
9-6-1 الجراحة 151
9-6-2 اليود 131 152
9-6-3 المعالجة الشعاعية الخارجية 154
9-6-4 المعالجة الكيميائية 155
9-7 النتائج العلاجية للعوامل الإنذارية 155
9-7-1 الشفاء الكامل 156
9-7-2 البقاء على الحياة 158
9-8 خاتمة 161

الفصل العاشر : المعالجة الهرمونية 163

10-1 مقدمة 163
10-2 قواعد المعالجة بالليفوتيروكسين 164
10-2-1 التأثيرات على النمو 165
10-2-2 التأثير على التمايز 165

10-2-3 المستوى المثالي لـ TSH 166
10-3 قواعد المعالجة بالليفوتيروكسين 166
10-3-1 مميزات الليفوتيروكسين 167
10-3-1-1 تذكرة فيزيولوجية 167
10-3-1-2 الدوائية 167
10-3-2 جرعة الليفوتيروكسين 169
10-3-3 تكييف المعالجة مع الحالة السريرية 170
10-3-4 التأثيرات الجانبية 171
10-3-5 خاتمة 172
10-4 معالجة قصور نظائر الدرق بعد الجراحة 172

الباب الرابع : الغدة الدرقية والتشعيع 175

الفصل الحادي عشر : الأورام بعد التشعيع الخارجي 177
11-1 مقدمة 177
11-2 المشكلات المطروحة في الدراسات الوبائية 177
11-3 الدراسات الوبائية الرئيسية 178
11-3-1 التشعيع الخارجي في الطفولة بسبب إصابة حميدة 179
11-3-2 التشعيع الخارجي بسبب إصابة خبيثة 179
11-3-3 التشعيع باليود لهدف طبي 182
11-3-4 تشعيع الدرق بعد تلوث جوي(هوائي) 182
11-3-5 انفجاري هيروشيما وناكازاكي النوويان 182
11-3-6 التحليل المجموعي لسبع دراسات 183
11-3-7 خاتمة 183
11-4 الكمون السريري وتطور الخطر 184
11-5 عوامل الخطورة المرتبطة بالتشعيع 184
11-5-1 الجرعة الممتصة من الدرق 184
11-5-2 معدل الجرعة 185

11-5-3 تجزئة التشعيع.. 186
11-6 عوامل الخطورة المرتبطة بالشخص.. 186
11-6-1 العمر عند التشعيع.. 186
11-6-2 الجنس.. 187
11-6-3 الاستعداد الشخصي.. 187
11-6-4 المشاركة بين الأورام.. 188
11-6-5 المعالجة الكيميائية.. 188
11-7 العناية بالأشخاص المشعين على العنق.. 188
11-7-1 الاستقصاء البدني.. 188
11-7-2 التصرف الواجب اتباعه.. 189
11-7-3 إنذار الأورام المحرضة بالأشعة.. 190
11-8 خاتمة.. 192

الفصل الثاني عشر: التأثيرات المسرطنة والمورثية (الجينية) لليود 131 193

12-1 مدخل.. 193
12-2 التأثيرات المسرطنة لليود 131.. 194
12-2-1 الجرعات التشخيصية لليود 131.. 194
12-2-1-1 سرطانات الدرق.. 194
12-2-1-2 الأورام الأخرى واللوكيميات (ابيضاض الدم).. 195
12-2-1-3 خاتمة.. 195
12-2-2 الجرعات العلاجية لليود 131 من أجل الإصابات الحميدة.. 197
12-2-2-1 أورام الدرق.. 197
12-2-2-2 الأورام الأخرى.. 199
12-2-2-3 اللوكيميات (ابيضاضات الدم).. 199
12-2-2-4 خاتمة.. 200
12-2-3 الفعاليات العلاجية من اليود 131 المستخدمة من أجل سرطان الدرق.. 200
12-2-3-1 السرطانات اللادرقية.. 200
12-2-3-2 التنبيط اللبي (النخاعي) والابيضاضات الدموية (اللوكيميات).. 202
12-2-3-3 خاتمة.. 203

12-3 التأثيرات المورثية (الجينية) 204
12-4 خاتمة 206

الباب الخامس : سرطانات الدرق غير المتمايزة 207

الفصل الثالث عشر: السرطان اللامصنع 209
13-1 مقدمة 209
13-2 التشخيص 210
13-3 التشريح المرضي 211
13-4 المعالجة 212
13-4-1 مشاركة الجرعات الصغيرة من Doxorubicine مع المعالجة الشعاعية والجراحة ... 213
13-4-2 المشاركات المتضمنة معالجة شعاعية بجرعات عالية 214
13-4-3 المعالجة الشعاعية المجزأة بشدة والمسرعة 215
13-5 خاتمة 215

الفصل الرابع عشر : السرطان اللبي الدرقي (النخاعي) CMT 217
14-1 مقدمة 217
14-2 الإمراضية 218
14-3 الواسمات الورمية 219
14-3-1 الكالسيتونين (CT) 220
14-3-2 المضادات السرطانية-الجنينية 222
14-3-3 الببتيدات الأخرى 222
14-4 الجينية (مورثيا) 223
14-4-1 الطفرات الإنتاشية germinales 223
14-4-2 الطفرات الجسدية 226
14-5 اللوحات السريرية 226
14-5-1 السرطان النخاعي الإفرادي والحالة الدلالية لـ CMT العائلي 227
14-5-2 التنشؤ الغدي الصماوي المتعدد من النمط 2a (NEM2a 228
14-5-2-1 فرط تنسج الخلايا C وسرطان لب الدرق 229

14-5-2-2 ورم القوائم 229
14-5-2-3 فرط نشاط جارات الدرق 230
14-5-2-4 الشذوذات الأخرى 230
14-5-3 سرطان الدرق النخاعيCMT العائلي 231
14-5-4 التنشؤ الغدي الصماوي المتعدد من النمط NEM2b) b2) 231
14-6 تطور العوامل الإنذارية 232
14-7 المعالجة البدئية لحالات CMT السريرية 233
14-7-1 الجراحة 233
14-7-2 المتابعة بعد الجراحية 234
14-7-3 المعالجة الشعاعية الخارجية 236
14-8 المتابعة على المدى الطويل 237
14-8-1 بروتوكول المراقبة 237
14-8-2 النكس المنطقي الناحي 238
14-8-3 النقائل البعيدة 238
14-8-3-1 المظهر السريري والتطور 238
14-8-3-2 معالجة النقائل البعيدة 239
14-9 الاستقصاء العائلي 240
14-9-1 التصرف العلاجي 240
14-9-2 معالجة المرض قبل التظاهر السريري 244
14-10 خاتمة 244

الفصل الخامس عشر : الأورام النادرة 245

15-1 ليمفوما الدرق 245
15-1-1 التشخيص 245
15-1-2 الإمراضية 246
15-1-3 المعالجة 247
15-2 الأورام الأخرى النادرة للدرق 248
15-2-1 كثرة المُنسجات اللانغرهانسية 248
15-2-2 كثرة المنسجات الجيبية مع الآفات الغدية (أو داء Rosai-Dorfman) 248

15-2-3 الساركومات الليفية البدئية للدرق...248
15-2-4 أورام الدرق المسخية Tératomes de la thyroide..............................249
15-2-5 النقائل داخل الدرقية 249

المراجع 251
جدول المحتويات 273

Les Tumeurs Thyroïdiens entre le diagnostic et le traitement

هذا الكتاب يعرض أهم المعطيات والخبرات والدراسات لأعرق مراكز الأبحاث والاستشفاء العالمية والتي تعتبر مرجعية في إمراضية الأورام الدرقية مثل (معهد غوستاف روسو الفرنسي IGR . المركز الأمريكي Mayo-clinic . مركز Pise الإيطالي. جامعة شيكاغو..)

خُصص القسم الأول من هذا الكتاب للعقد الدرقية ومفاهيمها الأساسية: الوبائية. البنية النسيجية. الاضطرابات الجينية المورثية. الإستقصاءات. المعالجة...

كما يركز جوهر هذا الكتاب وبتعمق على الأسئلة المرتبطة بالسرطانات الدرقية المتمايزة وغير المتمايزة مثل: العوامل الإنذارية. المعالجة الأساسية (جراحة. اليود 131. المعالجة الشعاعية الخارجية. المعالجة الكيميائية. المعالجة الدوائية الهرمونية.....). النكس. النقائل البعيدة.....

أخيراً زُود هذا الكتاب بفصل عن تأثير الإشعاعات على الغدة الدرقية وتحليل لأهم حوادث التلوث الإشعاعي مثل: كارثة تشرنوبل ...



www.dr-chawa.com





http://www.raypub.com